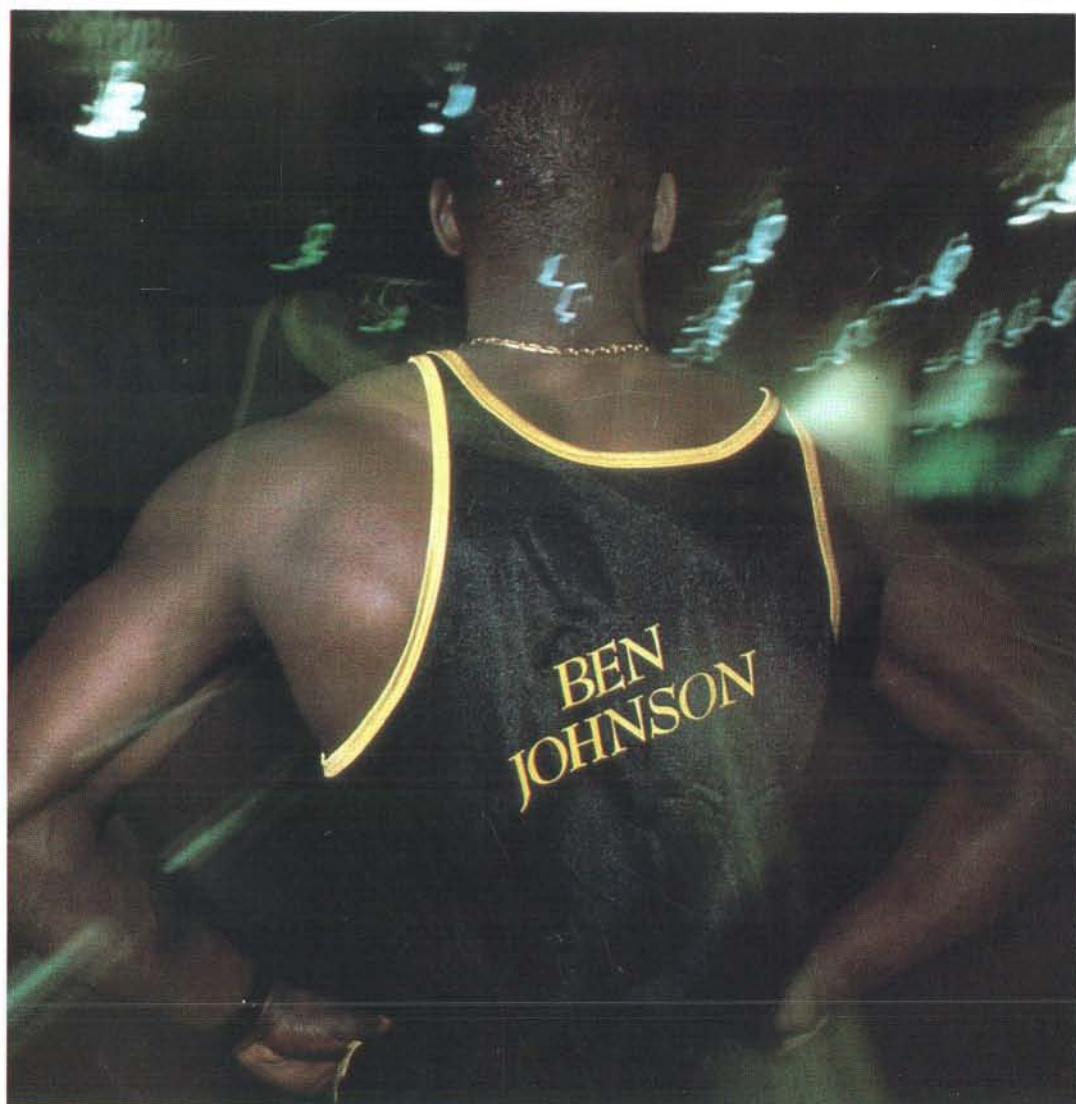


3 | 57^e jaargang

NATUUR '89 & TECHNIEK

natuurwetenschappelijk en technisch maandblad



ANABOLE STEROÏDEN/ DE ONTDEKKING VAN DE KERNSPLIJTING/
BIOLOGEN OVER VROUWELIJK GEDRAG/ HET PRAETORIUM VAN VALKENBURG/
STEROÏDEN/STROOM UIT STOOM

GEOLOGIE & GEOFYSICA

RIJKSUNIVERSITEIT UTRECHT



OPEN DAG

Zaterdag 15 april 1989
10.00-17.00 uur

lezingen
exposities
rondleidingen
demonstraties

voor scholieren en
andere belangstellenden

*Adres: Instituut voor Aardwetenschappen, Budapestlaan 4, Utrecht,
tel. 030-535050/535154/535010.*

*Per auto bereikbaar via rijksweg A 28, afslag 'de Uithof', volg borden
'Aardwetenschappen'. Er is ruime parkeergelegenheid. Vanaf Utrecht
C.S. bereikbaar met buslijn 11 of 42.*

WEIZMANN INSTITUUT VAN WETENSCHAPPEN

INTERNATIONAAL WETENSCHAPPELIJK VAKANTIEKAMP

12 juli - 13 augustus 1989

Het Internationaal Wetenschappelijk Vakantiekamp van het Instituut biedt jaarlijks aan een beperkt aantal eindexaminandi de gelegenheid, gedurende de zomervakantie enige tijd in internationaal verband aan wetenschappelijk onderzoek te wijden. Hiertoe wordt voor hen door medewerkers van het Weizmann Instituut een programma georganiseerd bestaande uit colleges, praktisch werk en excursies in Israël.

Het vakantiekamp is bestemd voor **Nederlandse eindexaminandi VWO** van 17-18 jaar. Kandidaten dienen een uitgesproken belangstelling te hebben voor exakte wetenschappen, de Engelse taal zeer goed te beheersen en goed te kunnen samenwerken. De beurzen voor het Wetenschappelijk Vakantiekamp omvatten de kosten van verblijf en activiteiten in Israël. In de reiskosten dient zelf te worden voorzien.

Aanmeldingsformulieren zijn tot 7 april 1989 verkrijgbaar bij het Nederlands Comité van het Weizmann Instituut van Wetenschappen. Postbus 71043, 1008 BA Amsterdam.

NATUUR '89 & TECHNIEK

Losse nummers:
f 10,00 of 200 F.

natuurwetenschappelijk en technisch maandblad



Bij de omslag

Als iemand anabole steroïden heeft gebruikt is het Ben Johnson wel. Door de aandacht sterk op één figuur te richten, waar de redactie van Natuur en Techniek zich hier ook weer schuldig aan maakt, raakt één probleem op de achtergrond: hoe normaal is het gebruik van anabole steroïden in de topsport? Meer over anabole steroïden op blz. 230-238.

(Foto: Peter Ginter, ABC-press)

Hoofdredacteur: Th.J.M. Martens.

Adj. hoofdredacteur: Dr G.M.N. Verschuuren.

Redactie: Drs H.E.A. Dassen, Drs W.G.M. Köhler, Drs T.J. Kortbeek.

Redactiesecretaresse: T. Habets-Oldé Juninck.

Onderwijscontacten: W.H.P. Geerits, tel. 04759-1305.

Redactiemedewerkers: A. de Kool, Drs J.C.J. Masschelein, J. v. Rijn, Ir S. Rozendaal, Dr J. Willems, Drs G.P.Th. Kloeg.

Wetenschappelijke correspondenten: Ir J.D. van der Baan, Dr P. Bentvelzen, Dr W. Bijleveld, Dr E. Dekker, Drs C. Floor, Dr L.A.M. v.d. Heijden, Ir F. Van Hulle, Dr F.P. Israel, Drs J.A. Jasperse, Dr D. De Keukeleire, Dr F.W. van Leeuwen, Ir T. Luyendijk, Dr P. Mombaerts, Dr C.M.E. Otten, Ir A.K.S. Polderman, Dr J.F.M. Post, R.J. Querido, Dr A.F.J. v. Raan, Dr A.R. Ritsema, Dr M. Sluysers, Dr J.H. Stel, J.A.B. Verduijn, Prof dr J.T.F. Zimmerman.

Redactie Adviesraad: Prof dr W. J. van Doorenmaalen, Prof dr W. Fiers, Prof dr H. van der Laan, Prof dr ir A. Rörsch, Prof dr R. T. Van de Walle, Prof dr F. Van Noten.

De Redactie Adviesraad heeft de taak de redactie van Natuur en Techniek in algemene zin te adviseren en draagt geen verantwoordelijkheid voor afzonderlijke artikelen.

Vormgeving: H. Beurskens, J. Pohlen, M. Verreijt.

Druk.: VALKENBURG OFFSET b.v., Echt (L.). Tel.: 04754-1223*.

Redactie en administratie zijn te bereiken op:

Voor Nederland: Postbus 415, 6200 AK Maastricht. Tel.: 043-254044*.

Voor België: Tervurenlaan 32, 1040-Brussel. Tel.: 00-3143254044

EURO
ARTIKEL

Artikelen met nevenstaand vignet resulteren uit het EURO-artikelen project, waarin NATUUR EN TECHNIEK samenwerkt met ENDEAVOUR (GB), LA RECHERCHE (F), BILD DER WISSENSCHAFT (D), SCIENZA E TECNICA (I), TECHNOLOGY IRELAND (EI), PERISCOPE TIS EPISTIMIS (GR) en MUNDO SCIENTIFICO (E), met de steun van de Commissie van de Europese Gemeenschappen.



Gehele of gedeeltelijke overname van artikelen en illustraties in deze uitgave (ook voor publikaties in het buitenland) mag uitsluitend geschieden met schriftelijke toestemming van de uitgever en de auteur(s).

Een uitgave van

ISSN 0028-1093



Centrale uitgeverij en adviesbureau b.v.

INHOUD

ACTUEEL	X
AUTEURS	XII
HOOFDARTIKEL	169
Maatschappelijke grenzen	

DE ONTDEKKING VAN DE KERNSPLIJTING 170

Een kettingreactie van gemiste kansen

P.H.M. Van Assche

Vijftig jaar geleden ontdekten de Duitse natuurkundigen Otto Hahn en Fritz Strassmann de kernsplijting. Zware atoomkernen bleken na beschieting met neutronen in twee flinke brokken uiteen te kunnen vallen. Het beslissende experiment waarbij de brokstukken ontstonden, was de beschieting van uraan met neutronen. Dat experiment voerde Enrico Fermi al in 1934 uit. Doorslaggevende chemische analyses voerde hij toen echter niet uit. Het zou vier jaar duren voordat anderen dat wel deden en met de eer gingen strijken.



HET MANNELIJK VOORoorDEEL 184

Biologen over vrouwelijk gedrag

M.A. van den Wijngaard

Sommige resultaten van biologisch onderzoek wekken de indruk dat mannen superieur zijn aan vrouwen. De ondergeschikte maatschappelijke positie van vrouwen zou zelfs het gevolg zijn van haar inferieure eigenschappen. Berucht in dit verband is onderzoek in het begin van deze eeuw, waarbij op grond van schedelmetingen werd geconcludeerd dat vrouwen dommer zouden zijn dan mannen. Bestaan er mannelijke vooroordelen in het onderzoek naar geslachtsverschillen in het gedrag?



HET PRAETORIUM VAN VALKENBURG 194

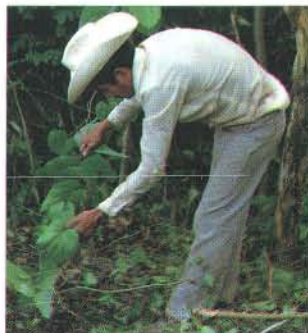
E.J. Bult, D.P. Hallewas en P. van Dijk

In de Romeinse tijd kende men al wegenkaarten, waarop bijzondere plaatsen met een speciaal symbool werden aangegeven. Eén zo'n plaats droeg de naam Praetorium Agrippinae en lag vlakbij het Zuidhollandse Valkenburg, niet ver van Leiden. Oudheidkundig bodemonderzoek maakte geleidelijk duidelijk wat met dat symbool werd bedoeld. Dank zij een nieuwe dateringsmethode, de dendrochronologie, weet men nu wanneer twee Romeinse wegen in de omgeving waren aangelegd. Daardoor was ook de stichtingsdatum van het praetorium vast te stellen.



NATUUR '89 & TECHNIEK

maart / 57^e jaargang / 1989



STEROÏDEN

206

Slutelen aan een skelet

M.B. Groen

Ongeveer zes procent van de geneesmiddelen zijn preparaten op basis van steroïden, molekulen die een koolstofskelet gemeenschappelijk hebben dat bestaat uit drie zesringen en één vijfkring, die op een kenmerkende manier aan elkaar verbonden zijn. De toepassing als geneesmiddel berust meestal op hun hormonale activiteit. Steroïdgeneesmiddelen worden meestal gemaakt op basis van plantaardige of dierlijke uitgangsstoffen, maar ook totaalsynthese komt voor. In sommige gevallen kunnen de organisch chemici niet buiten de hulp van micro-organismen.

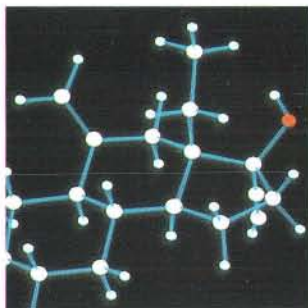


STROOM UIT STROOM

220

J.C.J. Masschelein

Het lijkt eenvoudig: druk op een schakelaar, en de verlichting brandt. Toch moet er heel wat gebeuren om elektrische energie bij de gebruiker te krijgen. Productie en transport van elektriciteit vergen reusachtige installaties en een uitgebreid distributienet. Het stroomverbruik verdubbelt wereldwijd elke tien jaar. Stroom is een bijzonder produkt: opslag is moeilijk en economisch nauwelijks rendabel. De producenten moeten daarom voortdurend anticiperen op de vraag van de gebruikers. In dit artikel staan de productie en distributie van stroom centraal.



ANABOLE STEROÏDEN

230

J.M. van Rossum en D. de Boer

Anabole steroïden kwamen vorig jaar sterk in de belangstelling te staan, toen bleek dat de Canadese atleet Ben Johnson, dank zij het gebruik ervan, de snelste man ter wereld was geworden. Johnson is wel de beroemdste, maar beslist niet de enige sporter die op die manier hoopte nog sterker te worden. Deze stoffen hebben namelijk de eigenschap dat ze eiwitrijke weefsels, zoals spieren helpen opbouwen. Ze komen daartoe van nature in het lichaam voor. Vooral natuurlijke, maar ook niet-natuurlijke werkingen komen in dit artikel aan de orde.

ANALYSE EN KATALYSE

238

Homo's en hun hersenen/Het milieu als vrouw/
De dierproevencommissie

ACTUEEL

248

PRIJSVRAAG/TOETSVRAGEN

251

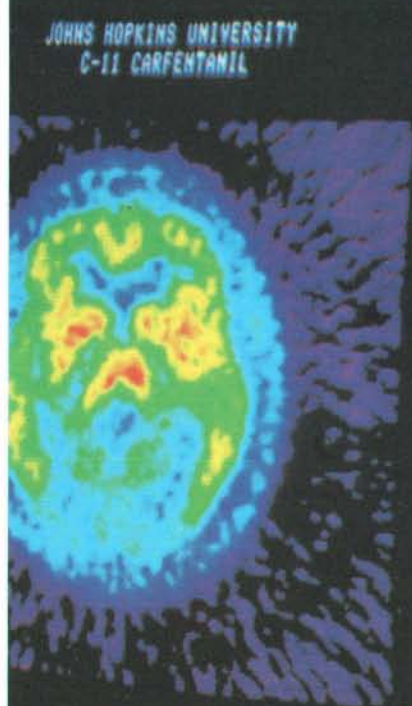
EEN NIEUWE UITGAVE VAN NATUUR & TECHNIEK

VOOR ONZE ABONNEES:

'Hersenen en Gedrag' is de nieuwste uitgave van Natuur & Techniek, en verschijnt in april a.s. Wij stellen dit boek graag aan onze abonnees ter beschikking als PREMIEBOEK 1989, tegen de speciale prijs van f 95,- of 1860 F (excl. verzendkosten), betaalbaar in twee termijnen; de normale prijs is f 145,- of 2845 F. U kunt het boek bestellen m.b.v. het ingesloten overschrijvingsformulier. Voor nabestellingen kunt u ons bellen in Nederland: (00-31) (0)43-254044.

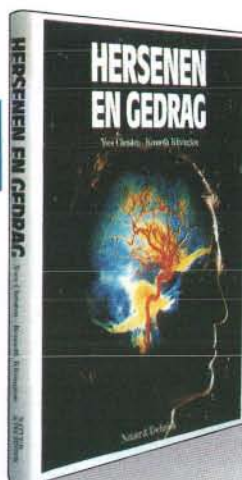


De PET-scanner is bij het onderzoeken van de hersenen tegenwoordig een onontbeerlijk instrument. Een speciale röntgenbuis draait rondom het hoofd van de patiënt.



HERSENEN EN GEDRAG

Yves Christensen en
Kenneth Klivington



Een boek over DE ZETEL VAN ONS GEDRAG

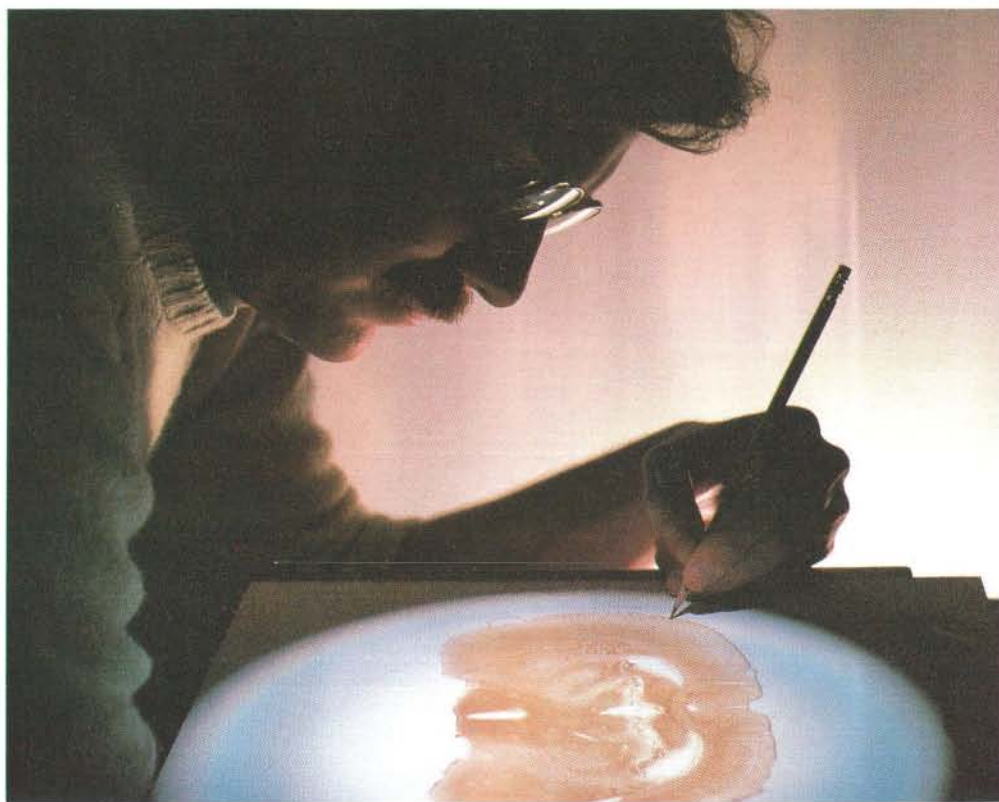
Formaat 24½ x 31½ cm
Geheel in vierkleurendruk
Gebonden in linnenband met stofomslag
244 pagina's met 214 afbeeldingen
Prijs: f 145,- of 2845 F
Voor onze abonnees: f 95,- of 1860 F
(Betaalbaar in 2 termijnen)
Verschijningsdatum: eind april/begin mei

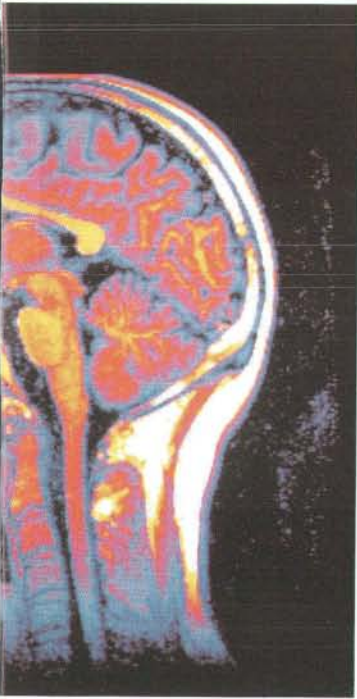
Als we onszelf willen begrijpen, moeten we eerst onze hersenen begrijpen. Het boek 'Hersenen en Gedrag' laat zien dat de onderzoekers werkelijk vooruitgang hebben geboekt in dit opzicht. Door allerlei wetenschappelijk onderzoek de revue te laten passeren, kunnen we ons een idee vormen over de verschillende manieren waarop men zich kan afvragen hoe de hersenen gebouwd zijn en hoe de verschillende delen ervan werken. Er kunnen inderdaad verschillende antwoorden naar voren komen, afhankelijk van het soort onderzoek. Een antwoord waarmee een psycholoog tevreden is, kan voor een molekulair-bioloog weinigzeggend zijn en omgekeerd. Deze verschillen in benadering zult u dan ook tegenkomen in onze nieuwe uitgave 'Hersenen en Gedrag'. Zo zijn bijvoorbeeld de molekulair-biologen erin geslaagd om de communicatie-systemen die de zenuwcellen gebruiken, op een zodanig niveau te bestuderen dat ze zich voor het eerst een moleculaire voorstelling hebben kunnen maken van hun ontstaan, en ook van de veranderingen die deze systemen ondergaan tijdens leerprocessen en het ontstaan van het geheugen. Tegelijkertijd beginnen degenen die de mechanismen van de menselijke taal bestuderen zich te ontdoen van de warboel van abstracte theorieën en te begrijpen wat er in de hersenen gebeurt wanneer deze taal voortbrengen of opvangen.

Niets is zo ingewikkeld als de menselijke hersenen.
Hoe ze werken is het grootste wetenschappelijke vraagstuk
dat wij kennen.

EEN TERREIN MET VELE VRAGEN

Het doel van dit boek is duidelijk te maken wat voor zinvolle vragen er gesteld kunnen worden over de functies van de hersenen en om een overzicht te geven van het uitgestrekte werktelein van het moderne hersenonderzoek. We kunnen dan zien wat voor antwoorden er nu beschikbaar zijn of vermoedelijk in de nabije toekomst beschikbaar zullen komen.





Rechtsboven: Deze robot kan een partituur lezen en vrijwel direct verwerken. Hij kan zelfs een menselijke zanger begeleiden.

Links: Deze coupes van hersenweefsels vertonen elektrische activiteit en blijven dus gedurende zes tot acht uur 'levend'.

Hieronder: Een synaps is de plaats waar zenuwcellen met elkaar in contact staan.

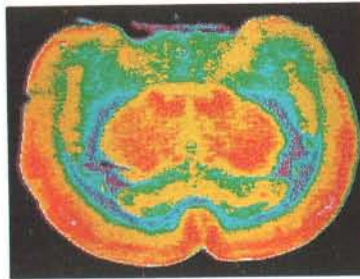
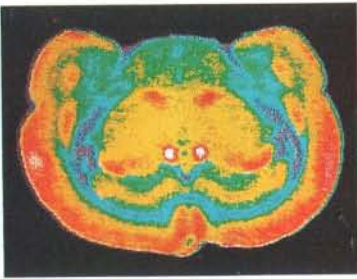


HERSENEN ALS COMPUTER?

Als iemand de werking van de hersenen uitlegt, heeft hij de neiging een vergelijking te maken met de op dat moment gangbare technologie. Nog niet zo lang geleden vergeleek men ze met een telefoonnet. Dat was een bruikbare, maar beperkte analogie. Wat er in de 'centrale' van de hersenen gebeurde, bleef een raadsel. De laatste jaren is de computer het apparaat bij uitstek geworden om de werking van de hersenen uit te leggen. De psychologie van de informatieverwerking bracht menselijk gedrag in verband met de manier waarop machines informatie verwerken. Hersenen doen dingen die ze in grote lijnen vergelijkbaar maken met computers. Maar alleen in grote lijnen. Het wordt steeds duidelijker dat ze niet echt vergelijkbaar zijn met computers, tenminste niet met het soort computer zoals wij dat nu kennen. Computers die nu nog op de tekentafel van de ontwerpers liggen, beginnen al wat meer op hersenen te lijken, omdat ze verschillende dingen tegelijk kunnen doen. Het lijkt er echter op dat de bouwers van deze computers meer kunnen leren van het hersenonderzoek dan de hersenonderzoekers van deze computers.



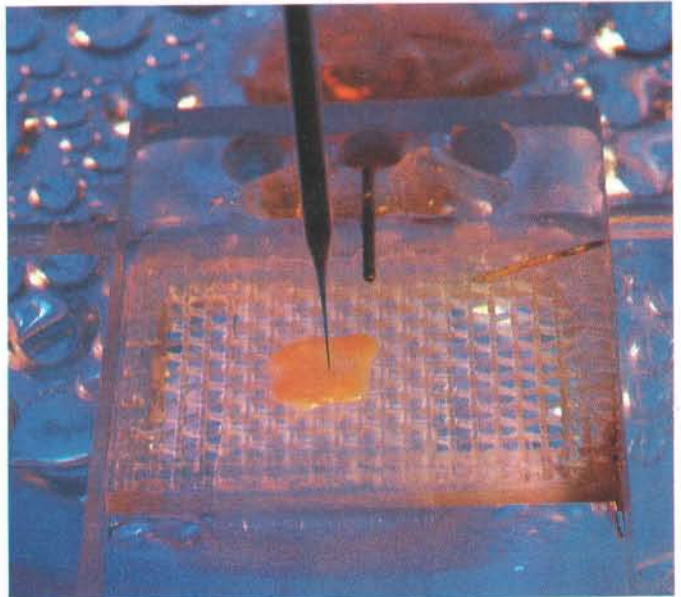
Geheel in vierkleurendruk
 Gebonden in linnenband met stofomslag
 244 pagina's met 214 afbeeldingen
 Prijs: f 145,- of 2845 F
 Voor onze abonnees: f 95,- of 1860 F
 (Betaalbaar in 2 termijnen)
 Verschijningsdatum: eind april/begin mei
 ISBN 90 70 157 89 6

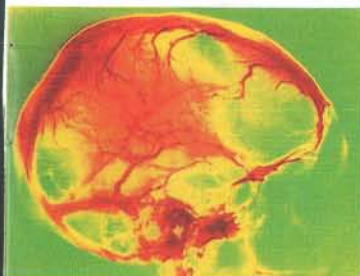


Uiterst rechts:
 Met dit vreemde instrument kan
 men de stofwisseling van het
 bloed in de hersenen meten en de
 activiteit in bepaalde zones
 registreren.

Op de foto's hierboven ziet men
 de inwerking van haloperidol op
 een doorsnede van de hersenen
 van een rat. De rechterfoto is van
 een dier dat met kleine doses is
 behandeld. Het glucose-
 metabolisme in de thalamus is
 flink afgenomen; het rood is geel
 geworden.

Rechts:
 Op plakjes nog levende hersenen
 waar ze de elektrische activiteit
 van registreren, testen
 onderzoekers de uitwerking van
 medicijnen die het geheugen
 zouden kunnen beïnvloeden.





INHOUD

Ziel en bewustzijn
 Het waarmerk van de evolutie:
 intelligentie
 De dierlijke geest: behaviorisme en
 ethologie
 Variaties op een thema: maatschappij,
 geslacht, erfelijkheid
 De klok van het lichaam en de ritmen
 van het leven
 De hypothalamus, zetel van gevoelens
 De geest op de proef gesteld
 Op reis in de hersenen: kaarten voor
 ontdekkingsreizigers
 De zintuigen en onze waarneming
 van de wereld
 De harmonie van de beweging
 Van de wieg tot het graf
 De chemie van de hersenen
 Slechts een herinnering...
 • Geest en lichaam: zijn we wat we
 denken?
 Hersenbeschadigingen en modulen in
 de hersenen
 Is taalgebruik typisch menselijk?
 Een filter in de hersenen: de aandacht
 De hersenen van morgen: de
 computer?

EEN BOEK VOOR U

'Hersenen en Gedrag' is een boek voor lezers die serieus in de hersenen geïnteresseerd zijn, maar zich niet willen verdiepen in ingewikkelde details over hersenanatomie. Daarom wordt het materiaal in dit boek gepresenteerd op een manier die wetenschappelijk volkomen correct is, maar anders dan gebruikelijk in boeken over hersenen. Het richt zich vooral op vragen waarvan men mag verwachten dat ze opkomen bij lezers die zich interesseren voor dit grensverleggend onderzoeksgebied.

Dit boek bevat bijdragen van vele vooraanstaande geleerden, die enkele van de belangrijkste ontdekkingen op hun naam hebben staan. Hun verhalen richten zich op de doorsnee-lezer en ze verlevendigen de tekst met een persoonlijk verslag van hun ontdekkingen. Zij vormen voorbeelden van de inspanningen die door hersenonderzoekers over de hele wereld geleverd worden om een oplossing te geven voor de enorme problemen die schuilgaan achter de schijnbaar zo onschuldige vraag: 'Hoe werken de hersenen?'

ACTUEEL

Nieuws uit wetenschap, technologie en samenleving

natuur en techniek

De kleur van heet water

Dieper dan 800 meter onder het oceaanoppervlak is niets meer te zien. Daglicht kan er niet meer doordringen en de meeste dieren die er leven zijn dan ook blind. In de zwarte diepten van de Midden-atlantische rug bevinden zich talloze vulkanen die regelmatig zeer heet (350°C) en zwavelrijk water uitstoten. Rond de kraters van deze vulkanen, op 3600 meter diepte, leeft *Rimicaris exoculata*, een drie centimeter lange garnaal, die zich voedt met zwavelalgen die groeien in de nabijheid van de hete stroom.

De garnaal mist, zoals de soortnaam al aangeeft, de ogen-opsteeltjes van zijn familieleden, en tot voor kort werd aangenomen dat het dier volslagen blind was. In *Nature* van 2 februari doen zes onderzoekers echter verslag van de ontdekking van een nog onbekend lichtgevoelig orgaan bij *R. exoculata*, dat erg veel weg heeft van een oog. Dit orgaan ligt onder het doorschijnende chitinepantser van het dier, ongeveer op dezelfde plaats waar zich bij andere garnalen de externe ogen bevinden. Het bestaat uit twee langwerpige structuren van gespecialiseerd weefsel die via een zenuwbaan in verbinding staan met de eerste zenuwknoop. De zenuwbaan vertoont overeenkomsten met de optische zenuw bij andere garnalen. Het zenuwweefsel van deze organen bevat een ongevoelig grote hoeveelheid *rhodopsine*, een pigment dat, in verschillende vormen, bij veel hogere en lagere dieren in lichtgevoelige organen voorkomt. Rhodopsine is een combinatie van het eiwit opsin en een lichtabsorberend (reti-

nal) molecuul. Het rhodopsine van *R. exoculata* absorbeert maximaal bij licht met een golflengte van 500 nm (blauw-groen). Deze golflengte is iets groter dan de maximale golflengte bij andere diepzee-organismen met rhodopsine als pigment. In het nieuw ontdekte 'oog' werden geen lenzen of andere lichtbrekende structuren aangetroffen zoals andere kreeftachtigen hebben.

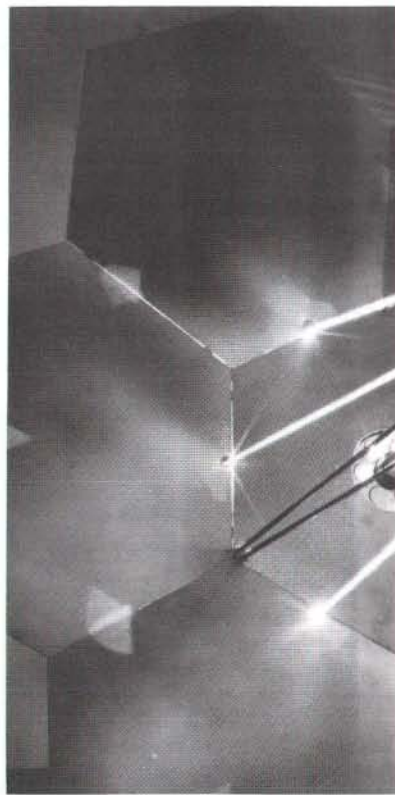
De ligging en de bouw van dit bijzondere orgaan en de aanwezigheid van rhodopsine suggereren dat het hier inderdaad om een nog onbekend soort oog gaat. Wat kan de functie zijn van ogen in een aardedonkere omgeving? Het enige licht in het milieu van *R. exoculata* is afkomstig van *bioluminescente verschijnselen*; sommige diepzee-organismen produceren lichtflitsen met een relatief hoge intensiteit (460-490 nm). Maar als de ogen van *R. exoculata* dergelijke verschijnselen moeten opvangen, waarom is dan geen speciaal orgaan ontwikkeld? De ogen van andere kreeftachtigen zijn immers heel geschikt voor lichtdetectie.

De onderzoekers komen tot de conclusie dat het nieuwe oog een andere functie heeft, namelijk het zien van heet water. In een model wordt de vulkanische heetwaterstroom voorgesteld als een zwart lichaam met een temperatuur van 350°C. Een dergelijk zwart lichaam straalt licht uit van een zeer lage intensiteit; het menselijk oog ziet het niet. Berekeningen wijzen uit dat het rhodopsine van *R. exoculata* wel gevoelig zou kunnen zijn voor deze straling. Het absorptiespectrum van het

pigment en het stralingsspectrum van het zwarte lichaam vertonen een zekere overlap.

Het zien van hete stromen heeft voor *R. exoculata* grote voordelen. In de buurt van dergelijke stromen bevindt zich immers zijn voedsel. En als het dier te dicht bij de stroom komt, loopt het kans te worden gekookt.

In *Nature* worden overigens vraagtekens gezet bij bovenstaande theorie. Hoewel het oog van *R. exoculata* op zichzelf een nieuw verschijnsel is, komt het ontbreken van een lens in het oog (naakt netvlies) wel bij meer diepzeebewoners voor, waaronder



kreeften, andere garnalen, krabben en de vis *Ipnops murrayi*, die op 3500 meter diepte op de bodem van de diepzee voorkomt. Het lijkt onwaarschijnlijk dat al deze dieren afhankelijk zijn van vulkanische stromingen.

Wellicht heeft het ontbreken van een uitgebreide optiek dan ook andere voordelen. Bijvoorbeeld het vergroten van het lichtopvangend oppervlak. Het is gemakkelijker om een groot lichtgevoelig orgaan te plaatsen onder het pantser, terwijl een echt oog met dezelfde oppervlakte groot en driedimensionaal zou moeten zijn.

Het is goed mogelijk dat het visuele orgaan dat bij *R. exoculata* werd aangetroffen slechts een van de voorbeelden is van een ander oogtype waarvan de precieze functie nog niet duidelijk is.

(Nature)

Amerikaanse supertelefoon

In de Verenigde Staten is de Keck-telescoop in aanbouw, die vanaf 1990 op de berg Mauna Kea op Hawaï in bedrijf zal zijn. Het is dan de grootste telescoop op aarde. Nog voor 2000 zal de VLST van de Europese Zuidelijke Sterrenwacht (ESO) die kampioensrol overnemen, maar de VLST is een synthesesetelescoop die uit meerdere kleinere spiegels bestaat en tot een geheel nieuwe generatie behoort. De Keck-telescoop hangt een beetje tussen de oude en de nieuwe generatie in. Hij krijgt een zo grote spiegel, met een diameter van 10 m, dat die niet meer uit één stuk glas te maken is. In plaats daarvan monteert men 36 hexagonale spiegels met een diameter van ieder 1,8 m,

naast elkaar in een honingraatstructuur in drie cirkels van 6, 12 en 18 spiegels. De middelste spiegel is afwezig. Iedere spiegel krijgt een beweegbare ondersteuning waarmee computergestuurd steeds de ideale stand kan worden bepaald.

Die besturing is momenteel volop in ontwikkeling. Lockheed bouwt trillingsvrije besturings-elementen die de afzonderlijke spiegels met een nauwkeurigheid van enkele miljoenen millimeters kunnen kantelen. Het trillingsvrij houden van de besturingsystemen is eigenlijk de belangrijkste moeilijkheid waar de onderzoekers tegenop lopen.

(Persbericht Lockheed)



De experimenten met het besturings-systeem van de nieuwe Amerikaanse Keck-telescoop worden uitgevoerd met een schaalmodel van 2 meter diameter met zeven kleinere spiegels die niet van echt glas zijn. Alle mechanische en optische eigenschappen van de uiteindelijke Keck-telescoop zijn echter na te bootsen (Foto: Lockheed).

Cahiers Bio-wetenschappen en Maatschappij

Ouderschap

De ontwikkeling van de biowetenschappen en veranderingen in gedragspatronen hebben de mogelijkheden van het ouderschap verruimd, zoals *in vitro* bevruchting (reageerbuis-baby's), kunstmatige inseminatie en adoptie. Overheden hebben soms de neiging de bevolkingsaanwas te beïnvloeden.

Een greep uit de inhoud:

Kinderwens en medische techniek
G.H. Zeilmaker

Gezinsvorming
H.J. Heeren

Adoptie van kinderen in nood
R.A.C. Hoksbergen

Ouderschap in juridische zin
M.W. Rood-de Boer

Bevolkingspolitiek
N. van Nimwegen



Het cahier OUDERSCHAP kan besteld worden bij Natuur en Techniek - Informatiecentrum - Postbus 415, 6200 AK Maas-tricht, tel. 043-254044, vanuit België: 00-3143254044. Het kost f 7,50 (145 F).

AUTEURS

Prof dr ir P.H.M. Van Assche ('Kernsplijting') is op 17 november 1933 in Kapellen geboren. Hij studeerde civiele techniek aan de Katholieke Universiteit in Leuven, waar hij in 1972 promoveerde. Sinds 1959 is hij verbonden aan het Studiecentrum voor Kernenergie in Mol. Daarnaast doceert hij sinds 1973 aan de Leuvense universiteit.

Drs M.A. van den Wijngaard ('Vooroordeel') is geboren in Haarlem op 13 mei 1952. Zij studeerde van 1975 tot 1983 biologie aan beide Amsterdamse universiteiten. Sinds haar afstuderen is zij werkzaam bij de werkgroep Vrouwenstudies Biologie van de Universiteit van Amsterdam.

Drs E.J. Bult ('Praetorium') is op 16 december 1954 in Den Haag geboren. Hij studeerde sociale geografie en pre- en protohistorie aan de Universiteit van Amsterdam. Hij was onder andere verbonden aan de Oudheidkundige Dienst van de gemeente Rotterdam en is sinds 1985 werkzaam bij het ROB in Amersfoort.

Drs D.P. Hallewas ('Praetorium') is geboren in Bergen op Zoom op 8 juli 1944. Hij studeerde geschiedenis en culturele prehistorie aan de Universiteit van Amsterdam. Behalve onderzoeker op het ROB is hij provinciaal archeoloog van Zuid-Holland. Sinds kort is hij ook plaatsvervangend directeur van het ROB.

P. van Dijk ('Praetorium') is op 11 december 1941 in Bantjermasin (Indonesië) geboren. Sinds 1982 studeert zij culturele prehistorie aan de Universiteit van Amsterdam. Later dit jaar hoopt zij af te studeren op het onderzoek van het in Valkenburg aangetroffen hout.

Dr M.B. Groen ('Steroïden') is geboren in Giethoorn op 11 augustus 1942. Hij studeerde organische scheikunde aan de Rijksuniversiteit te Groningen, waar hij in 1970 promoveerde. Na enkele jaren postdoctoraal onderzoek, onder andere in de VS, trad hij in 1974 in dienst van Organon als research-chemicus.

Drs J.C.J. Masschelein ('Stroom') is op 4 juni 1947 te Roeselare geboren. Hij studeerde natuurkunde aan de Katholieke Universiteit van Leuven van 1966 tot 1971. Sindsdien is hij docent natuurkunde aan de Philip van Horne Scholengemeenschap in Weert.

Prof dr J.M. van Rossum ('Anabole steroïden') is geboren in Berghem op 11 april 1930. Hij studeerde scheikunde, farmacie en geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Utrecht en promoveerde in 1958 in Nijmegen. Sinds 1965 is hij hoogleraar farmacologie in Nijmegen; sinds 1987 is hij dat ook in Utrecht.

Drs D. de Boer ('Anabole steroïden') is op 1 januari 1961 in Groningen geboren. Hij studeerde biochemie in zijn geboorteplaats en trad daarna in dienst van het Nederlands Doping Research Centrum in Nijmegen. Dit instituut verhuisde in 1987 naar Utrecht en heet nu Nederlands Instituut voor Drugs en Dopingresearch.

Maatschappelijke grenzen

Aan het einde van de twaalfde eeuw cumuleerden een aantal technische en sociale ontwikkelingen, wat tot een ingrijpende structuurverandering in de samenleving leidde. Het bestuur werd gecentraliseerd, de steden kregen meer macht en invloed, er ontstond meer handel dan er in vele honderden jaren was geweest, en in het kielzog daarvan werd de behoefte aan een bruikbaar ruilmiddel (geld dus) veel groter. Een koeleerd was niet meer drie schepels graan waard, maar beide waren eenzelfde hoeveelheid geld waard. Dat is een heel andere manier van denken. Het kasteel of het grote stadhuis is niet meer zelf de rijkdom, maar het is een teken dat de eigenaar veel geld heeft en zich de rijkdom kan veroorloven. De vazal hoefde niet meer zelf met zijn horigen op te draven als de koning weer eens oorlog voerde; hij kon ook geld sturen waar de koning huurlingen voor kon krijgen. In die tijd vond ook een grote revolutie in de wetenschap plaats. De hermeneutiek, het begrijpen van wat vroegere denkers hadden gezegd, werd vervangen door het experiment. De Arabische wetenschap, die tijdens honderden jaren intensief contact via kruistochten onopgemerkt was gebleven, vond binnen enkele decennia een weg naar het christelijke westen.

Ook de wetenschapper is deel van de samenleving. Wat hij niet kan denken kan hij niet formuleren, en wat hij kan denken hangt op zijn minst in sterke mate af van wat hij om zich heen ziet. Het is niet zo gek dat Fermi, die toch lang niet dom was, binnen de sfeer van het positivisme, waarin toename centraal staat, moeilijk anders kon denken dat als je ergens iets bij doet het groter wordt. (P.H.M. Van Assche, p. 170). Eerst toen het geloof in de toename van vooruitgang maatschappelijk een stevige knauw had gekregen door de ontwikkelingen in vooral Duitsland, kon het denkbeeld van het overschrijden van een kritische grootte en het daarop uiteenvallen ingang vinden.

In het licht van de invloed van de samenleving op de wetenschap is het artikel van M. van den Wijngaard (p. 184) dubbel interessant. In de eerste plaats omdat het laat zien hoe de theoretische kaders, de vraagstellingen en de methoden weerspiegelingen zijn van in de samenleving dominante opvattingen. Het spreekt welhaast vanzelf dat op die manier de kans klein is dat het onderzoek resultaten zal opleveren die de dominante opvattingen ondergraven: waar je niet naar kijkt dat zie je niet. In de tweede plaats is dit artikel zelf weer een voorbeeld van hetzelfde. Zonder de opvatting dat er altijd discriminerend over vrouwen is gedacht zal men moeilijk op het denkbeeld komen zo'n reeks onderzoeken te analyseren.

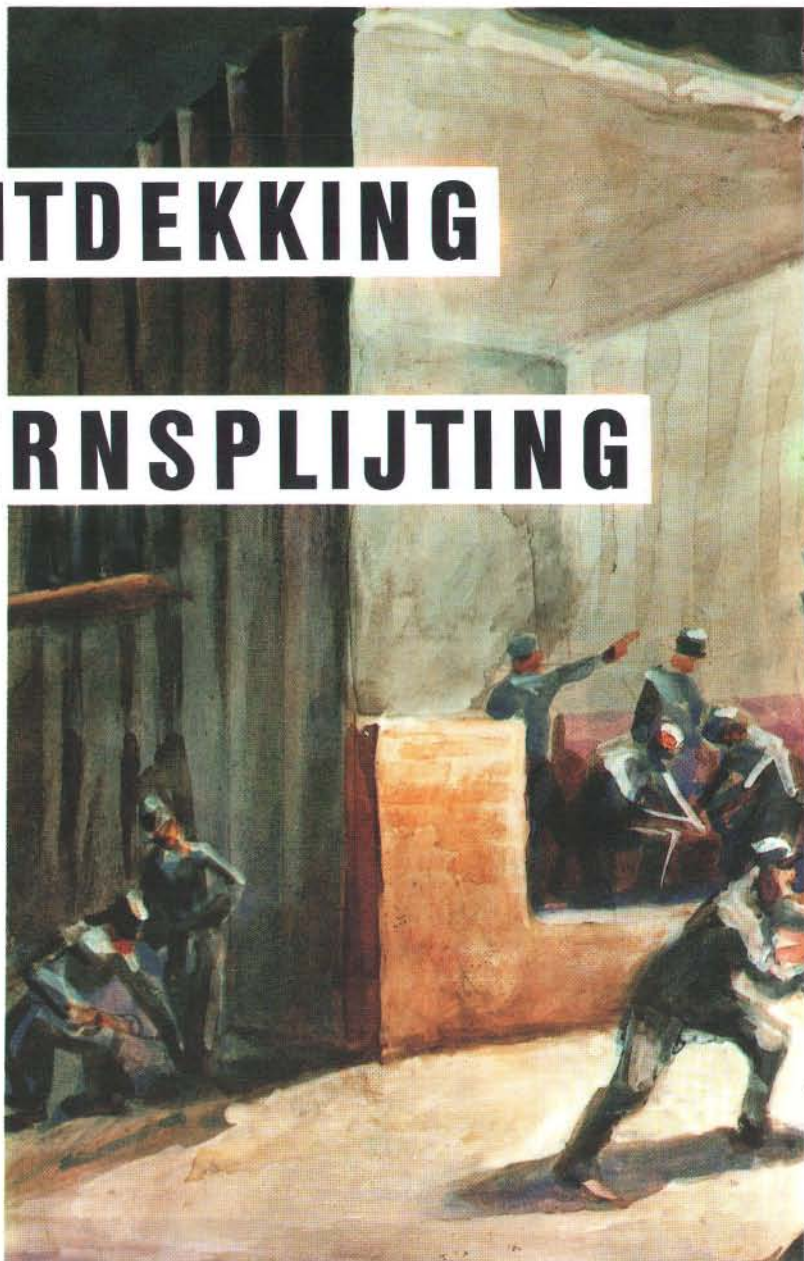
Een extra probleem is de ethische lading die ook met de maatschappelijke uitgangspunten samenhangt, en die zorgt voor een taboe op bepaalde soorten onderzoek. Natuurlijk is het, om met G.B. Shaw te spreken, verboden je grootmoeder in een ketel water te gooien om na te gaan bij welke temperatuur ze sterft. Maar is het ook verboden te zoeken naar biologische verschillen tussen mannen en vrouwen, tussen homo- en heteroseksuelen, tussen negers en blanken? Dat kan alleen het geval zijn wanneer men tevoren de ene categorie hoger stelt dan de andere.

Een kettingreactie

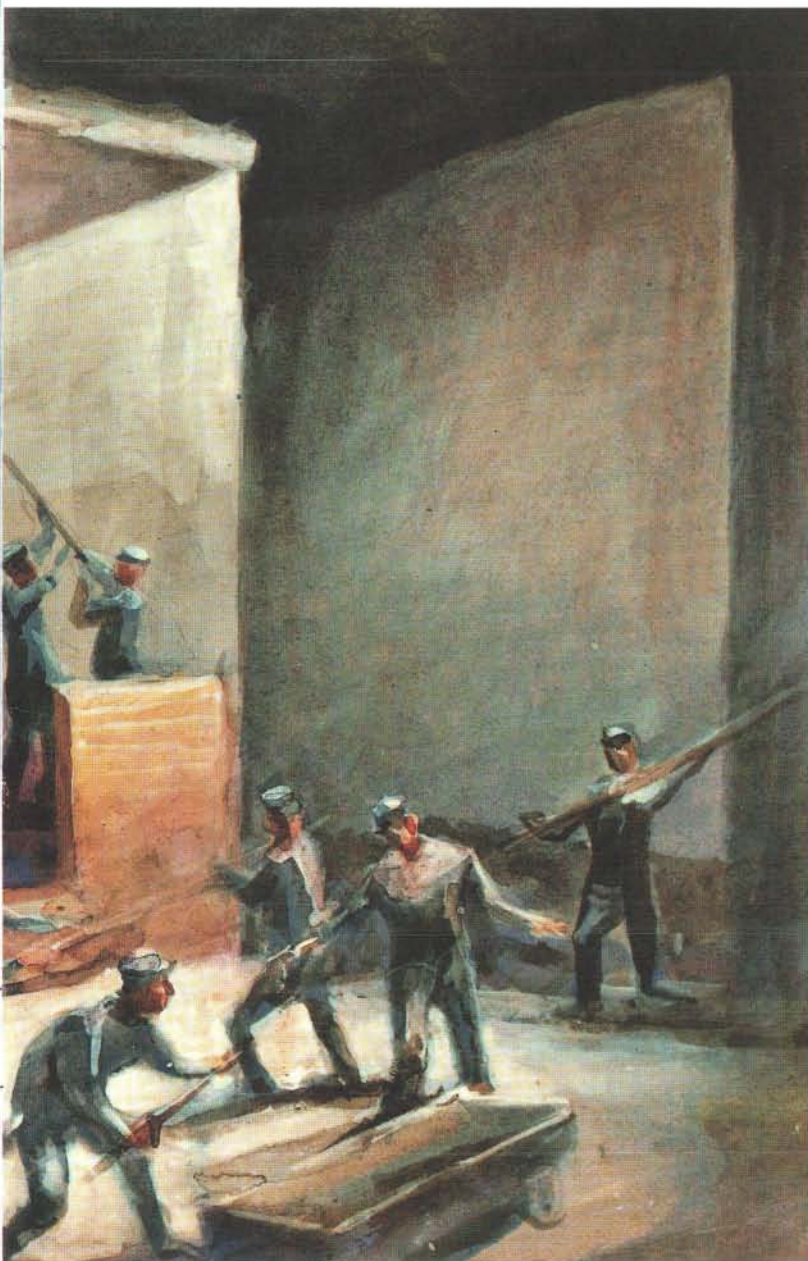
P.H.M. Van Assche
*Studiecentrum voor
Kernenergie, Mol en
Katholieke Universiteit
Leuven*

DE ONTDEKKING VAN DE KERNSPLIJTING

De bouw van de eerste installatie waarin een beheerste kettingreactie met splijtend uraan plaatsvond is niet op foto's vastgelegd. Pas later is er een serie aquarellen gemaakt over deze historische gebeurtenis in de catacomben van een voetbalstadion in Chicago. Deze eerste reactor was een ontwerp van Enrico Fermi, een van oorsprong Italiaanse kernfysicus die weliswaar een grote rol speelde bij de ontdekking van de kernsplijting, nu 50 jaar geleden, maar de uiteindelijke ontdekking aan anderen moest overlaten.



van gemiste kansen



Vijftig jaar geleden ontdekten de Duitse onderzoekers Otto Hahn en Fritz Strassmann de kernsplijting. Zware kernen bleken na beschieting met neutronen in twee flinke brokken uiteen te kunnen vallen. De brokstukken ontstonden na de beschieting van uraan met neutronen. Dat experiment voerde Enrico Fermi al in 1934 uit maar hij analyseerde de producten onvoldoende, vertrouwend op de toen geldende theorie. Het duurde vier jaar voor anderen de benodigde chemische analyses uitvoerden.

Vijfeneenhalf jaar later ontplofte de eerste atoombom. Er valt veel te speculeren over de vraag hoe de wereldgeschiedenis anders was gelopen wanneer Fermi en vele andere fysici niet zo heilig in de juistheid van de theorie hadden geloofd.

De ontdekking van de kernsplijting – een ontdekking die de geschiedenis onomkeerbaar heeft beïnvloed – is uiterst merkwaardig verlopen. Toen in 1932 het neutron was ontdekt, zag Enrico Fermi (1901-1954) met het geniale inzicht hem eigen, aanstonds in dat het zeer makkelijk zou zijn met neutronenstraling stabiele kernen radioactief te maken. Hij startte dit onderzoek in Rome – een voorbeeld dat anderen in Parijs en Berlijn aanstonds volgden. Daarmee werd overigens niet voor het eerst kunstmatig radioactiviteit opgewekt. Frédéric en Irene Joliot-Curie hadden dat al gedaan door stabiele kernen met geladen deeltjes te beschieten, wat hen in 1935 de Nobelprijs voor de Scheikunde opleverde.

In het begin van de jaren dertig was van kernfysica als aparte discipline nog nauwelijks sprake. Over het atoom zelf was niet veel meer bekend dan dat het bestaat uit een relatief zware positief geladen kern met daaromheen draaiende zeer lichte negatieve elektronen. De onderlinge aantrekkingskrachten van de deeltjes waaruit de kern bestaat is dermate groot, dat zij de afstotende Coulombkrachten van de positief geladen deeltjes kunnen overwinnen. Een degelijk stabiel geheel dus, waaruit alleen maar hoogenergetische deeltjes als alfastralen kunnen ontsnappen.

Het onderzoek van radioactieve verschijnselen was tot dan beperkt tot de radioactieve kernen die in de natuur aanwezig waren, praktisch alleen produkten van de langlevende isotopen $^{238}_{92}\text{U}$, $^{235}_{92}\text{U}$ en $^{232}_{90}\text{Th}$. Deze isotopen vervallen naar één van de stabiele isotopen van lood, alleen door alfa- en bèta-afval (tabel 1). Bij alfa-afval verliest een kern een atoom ^4_2He ; er verdwijnen dan dus twee protonen en twee neutronen uit het atoom. Bèta-afval is het uitzenden van een elektron; een neutraal neutron in de kern gaat dan over in een positief geladen proton. De lading van de kern neemt dus in dat geval met een eenheid toe. Andere kernlading veranderende processen dan alfa- en bèta-afval waren zestig jaar geleden niet bekend.

Binnen twee jaar, al in 1934, had Fermi de toen bekende elementen op hun door neutronen geïnduceerde radioactiviteit onderzocht. Systematisch als hij was begon Fermi aan het begin van het periodiek systeem, bij waterstof. Zoals wij nu kunnen begrijpen slaagde hij er niet in uit met neutronen beschoten waterstof

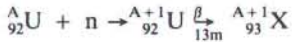
TABEL 1 Natuurlijk vervallende uraniumisotopen

Isotoop	Voorkomen in erts (%)	Halveringstijd (jaar)
$^{238}_{92}\text{U}$	99,275	$4,5 \cdot 10^9$
$^{235}_{92}\text{U}$	0,720	$7,0 \cdot 10^8$
$^{232}_{90}\text{U}$	100	$1,4 \cdot 10^{10}$

een instabiel element te bereiden. Het eindprodukt van een neutronenvangst in waterstof, het isotoop deuterium, is namelijk één van de meest stabiele kernen die er bestaan. Pas op 25 maart 1934, aangeland bij element nummer 9, fluor, vond Fermi na de neutronenbestraling een radioactief element. Wellicht zagen hij en zijn medewerkers twee reacties. Snelle neutronen slaan namelijk een proton uit de ^{19}F -kern los, het produkt ^{18}O vervalt door bèta-afval met een halveringstijd van 27 s weer tot het uitgangsprодукт ^{19}F . Trage neutronen worden door de fluorkern geabsorbeerd en er ontstaat dan een ^{20}F -kern die door bèta-afval in $^{20}_{10}\text{Ne}$ overgaat. Hierbij is de halveringstijd 11 s. Er ontstaat dus een kern met hogere lading. Dit was een zeer belangrijke eerste confrontatie met kunstmatig radioactief gemaakte kernen. Beide reacties traden bij de experimenten van Fermi waarschijnlijk tegelijkertijd op. Er lopen dan twee halveringstijden dooreen, die bij nauwkeurig werken uit elkaar zijn te halen.

Bij de elementen die ze na fluor bestudeerden vonden Fermi en zijn medewerkers vele radioactieve elementen, maar interpretatieproblemen leverden die reacties nooit op. Steeds waren maar één of hoogstens twee halveringstijden in het spel. Het laatste toen bekende element, uraan met lading 92, leverde echter problemen op. Het vervalpatroon dat Fermi vond, noemde hij 'eerder ingewikkeld'. In feite echter konden ze het verval niet afdoende verklaren. Met de toenmalige theorieën over de bouw van de atoomkern was het niet voorstelbaar dat na beschieting van ^{92}U er na verval van de produkten elementen zouden kunnen ontstaan met een lading kleiner dan 82. Dat is de lading van lood, waar immers alle toen bekende natuurlijk stralende zware kernen heen vervielen.

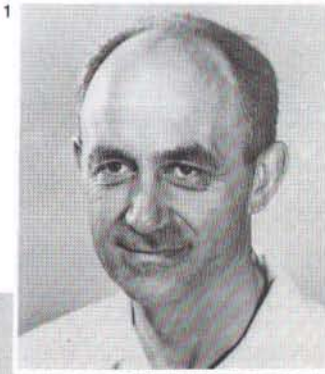
De groep rond Fermi kwam na wat scheikundige analyses tot de conclusie dat in het bestraalde uraan elementen werden gevormd, waarvan het atoomnummer niet lag tussen dat van ^{82}Pb en ^{92}U . En aangezien alle toen bekende vervalreacties van zware kernen lood als lichtste element leverden, lag hun conclusie voor de hand: een belangrijke vervalreactie met een halveringstijd van 13 minuten leidde naar een zwaarder element. Zij dachten een *transuraan* met lading 93 te hebben gevonden:



Deze interpretatie bleek achteraf fout, maar zij lag op dat moment volstrekt voor de hand. Noch theoretisch, noch experimenteel bestond er enige aanwijzing dat met neutronen bestraald uraan radioactieve kernen zou kunnen leveren, die lichter waren dan het stabiele

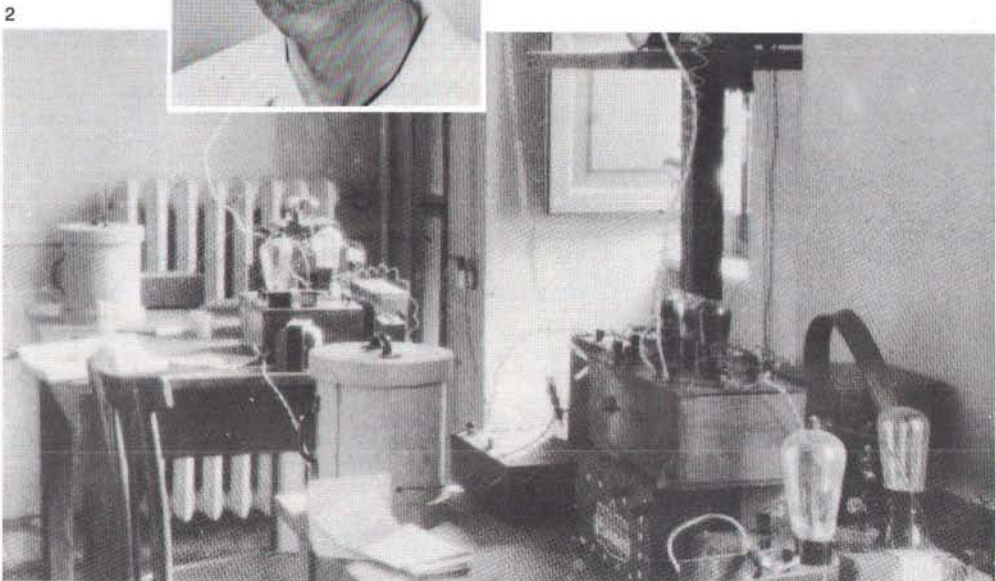
lood. Zwaardere elementen waren daarentegen bij vele reacties gevonden. Het wereldje van kernfysici accepteerde de uitleg van Fermi. Daarbuiten waagde al helemaal niemand het het resultaat te weerleggen.

Toch had een voorzichtige opmerking van de Berlijnse scheikundige Ida Noddack-Tacke (1896-1978) heel de radiochemische gemeenschap op het goede spoor kunnen zetten. Achteraf bleek het een geniale suggestie te zijn. Niet beperkt door de toenmalige inzichten in de structuur van de atoomkern, adviseerde zij Fermi om eerst de aanwezigheid van alle bekende chemische elementen uit te sluiten - en zich dus niet te beperken tot elementen tussen $Z=82$ en $Z=92$ vooraleer te beweren nieuwe elementen met $Z=93$, $Z=94$ en verder ontdekt te hebben. Zij schreef ondermeer: "Men kan zich indenken dat bij het beschieten van zware kernen met neutronen deze kernen in



1 en 2. Enrico Fermi (1) leefde van 1901 tot 1954 en heeft enkele belangrijke ontdekkingen in de fysica op zijn naam staan, die stuk voor stuk Nobelprijzen waard waren. Hij kreeg zijn Nobelprijs echter voor de interpretaties van experimenten die ach-

teraf onjuist bleken te zijn. Die experimenten voerde hij tussen 1934 en 1938 uit in zijn laboratorium in Rome (2). Toen het politieke klimaat daar voor hem te onaangenaam werd, vertrok hij naar de Verenigde Staten en zette er zijn werk voort.



meerdere grotere brokstukken vervallen, die wel isotopen zijn van bekende elementen, maar geen naburen van de bestraalde elementen." Nu had Noddack-Tacke geen ervaring met radioactief werk en ze was dus niet in staat haar hypothese te onderzoeken. Wat zij wel experimenteel bewees is dat de door Fermi toegepaste scheidingsmethoden niet volstonden om de aanwezigheid van lichtere elementen uit te sluiten. Met een kunstmatig bereid mengsel van verschillende elementen toonde zij aan dat vele ervan bij de scheidingsmethoden van Fermi niet werden gedetecteerd.

Een miskende ontdekking

Wie was deze scheikundige die het aandurfde een ontdekking van de beroemde Fermi te bekritisieren? In 1925 ontdekte zij samen met Walter Noddack, met wie zij op 20 mei 1926 trouwde, en Otto Berg het element $Z = 75$, dat naar haar Rijnland *rhenium* (Re) werd genoemd. Ze was dus een autoriteit op het gebied van ontdekken van nieuwe elementen, zou je zo zeggen. Jammer genoeg was het tegendeel waar.

Samen met de ontdekking van rhenium dachten de drie auteurs namelijk ook het element met $Z = 43$ te hebben gevonden. Dat werd echter niet door de wetenschappelijke wereld geloofd, omdat ze niet in staat waren monsters naar andere laboratoria te zenden. Wij hebben onlangs hun natuur- en scheikundige analyses bestudeerd en eruit geleerd, dat ze naast rhenium ook onomstotelijk het element met atoomnummer 43 in handen hebben gehad. Het meest overtuigen de meetgegevens van hun experimenten met röntgenstraling. Ook uit het gebruik van hun grondstoffen, de heel verschillende ertsen Platinerz en Colombi-te, blijkt dat ze de twee elementen in handen kregen. In Platinerz vonden ze alleen element 75, zonder een spoor van element 43. Omgekeerd vonden zij in Colombi-te duidelijk het element 43 en amper sporen van element 75. Element 43 vonden ze alleen in ertsen die ook uraan bevatten: ze zagen één van de splijtingsprodukten van uraan, het element dat nu bekend is als $^{99}_{43}\text{Tc}$. Ook de tegenwoordige precieze analyses van beide ertsen tonen hun gelijk.

In de jaren dertig was echter het isoleren en naar andere laboratoria sturen maatgevend voor het accepteren van een ontdekking. Te-

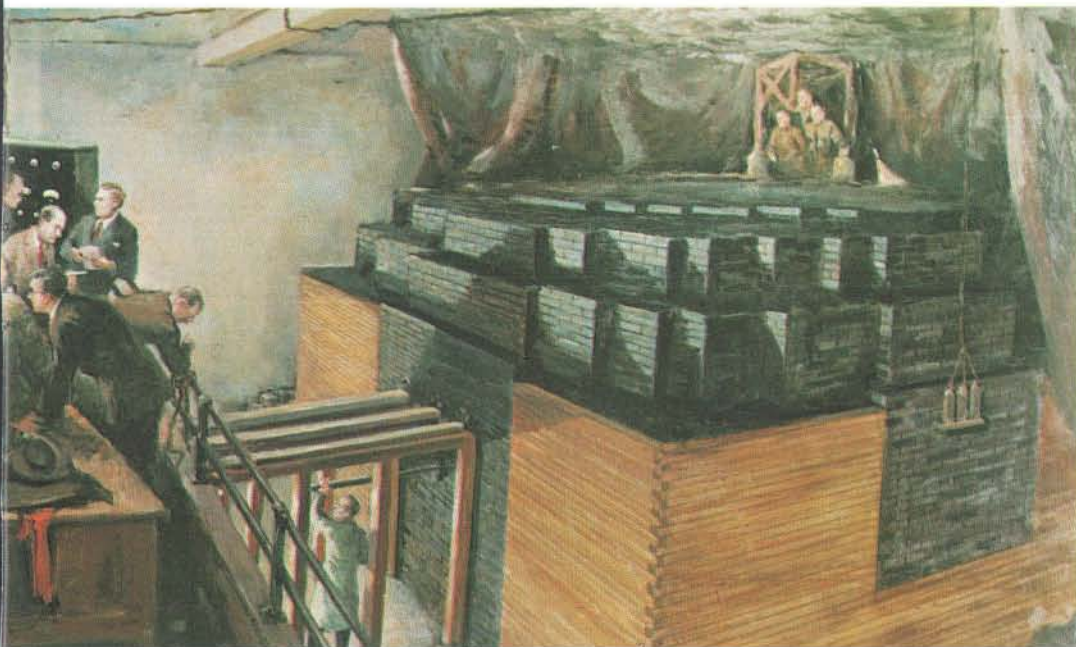
3. Het spannende moment van de start van de eerste gecontroleerde splijtingsreactie is vastgelegd door de schilder Gary Sheahan in opdracht van het dagblad de Chicago Tribune. De reactor bestond voornamelijk uit blokken grafiët waarin op regelmatige afstanden blokken uraan waren aangebracht.



3

genwoordig zou dat niet meer nodig zijn. Rubbia heeft W- en Z-deeltjes ook niet hoeven rondsturen om de Nobelprijs voor de ontdekking ervan te krijgen. Van rhenium konden Tacke, Noddack en Berg uit honderden kilogrammen ertsen enkele milligrammen isoleren en als bewijsmateriaal naar andere laboratoria versturen. Met element $Z = 43$, dat zij *masurium* (Ma) noemden, naar Masuriën, gelegen in het vroegere Oost-Pruisen, waar W. Noddack vandaan kwam, lukte dat niet. Nu weten we dat ze 10 000 000 kilo erts hadden moeten behandelen om 1 mg van het begeerde element te verkrijgen. De hele onderneming had voor hen als desastreus resultaat dat ze, ondanks de geaccepteerde ontdekking van het laatste nog onbekende stabiele element rhenium, hun geloofwaardigheid volledig verloren en door de wetenschappelijke gemeenschap niet meer serieus werden genomen.

Element 43 is in 1937 door de Italiaanse scheikundigen Carlo Perrier en Emilio Segrè met technische middelen geproduceerd. Zij bestraalden molybdeen met een bundel deuterium en verkregen zo enkele isotopen van het instabiele element dat ze vanwege de bereidingswijze *technetium* doopten.



Nobelprijs voor fout resultaat

Terwijl Ida Noddack-Tacke werd miskend vanwege een voor onjuist gehouden maar achteraf gezien juist resultaat vierde Fermi triomfen met een voor waar gehouden, maar naderhand fout gebleken interpretatie van experimentele resultaten. Ida Noddacks geniale suggestie om ook naar lichtere elementen in met neutronen bestraald uraan te zoeken, werd niet uitgevoerd. Fermi kreeg echter in 1938 voor zijn vergissing de Nobelprijs. De Zweedse Academie voor Wetenschappen kende hem de prijs toe voor het aantonen van het bestaan van nieuwe elementen geproduceerd door neutronenbestraling, en voor de daaraan verbonden ontdekking van kernreacties veroorzaakt door thermische neutronen. Zowel de bij de uitreiking in 1938 uitgesproken inleiding van de voorzitter van het Nobelcomité, als de toespraak van Fermi zelf, laten niet de minste twijfel: Fermi en zijn mensen hadden de elementen met atoomgetal 93 en 94 aangetoond. Zij noemden ze *ausenium*, respectievelijk *hesperium*. Tegenwoordig kennen we ze als *neptunium* en *plutonium*.

Overigens wil ik hier niets ten kwade van

Fermi zeggen. Zijn ontdekking van door neutronen veroorzaakte kernreacties, ook genoemd in het juryrapport, was alleen al de Nobelprijs dubbel en dik waard. Later heeft Fermi ook nog belangrijke bijdragen aan de fysica geleverd, die ieder met Nobelprijzen beloond hadden kunnen worden. Hij is één van de grootste natuurkundigen; niet voor niets is het element met nummer 100, *fermium*, naar hem genoemd. Desalniettemin blijft het zo dat de kernreactieproducten die Fermi na neutronenbestraling van uraan dacht te zien niet de elementen 93 en 94 waren, maar veel kleinere splijtingsproducten.

Om de tegenstelling volledig te maken, vermelden wij dat Fermi bij het zoeken naar het element 93 een chemische scheidingsmethode toepaste die vooral geschikt was om de scheikundige homologen van rhenium op te sporen. Het element $Z = 43$, technetium of masurium, is één van die homologen. Fermi mat een halveringstijd van 13 min in de geïsoleerde stof, wat goed overeenstemt met de 14,2 min halveringstijd van het splijtingsproduct ^{101}Tc . Fermi stiet dus zonder het zich te realiseren op een element dat Noddack-Tacke negen jaar eerder ontdekte.



4

Struisvogels

Van 1934 tot einde 1938 heeft, zo schijnt het, iedereen zich ingespannen om de grote brokstukken van de uiteengevallen uraankernen niet te zien. Niemand heeft kennelijk acht geslagen op de suggestie van Ida Noddack-Tacke. Een voorbeeld? In 1938 hebben Irène Curie en haar medewerker Paul Savitch, een radioactief element afgezonderd met een halveringstijd van 3,5 uur, dat zij $R_{3,5}$ noemden. Zij schreven erover: "Onze experimenten hebben ons (...) getoond dat de $R_{3,5}$ geen isotoop is van thorium, maar karakteristieke eigenschappen vertoont van de zeldzame aardmetalen (de elementen vanaf lanthaan $Z = 57$ tot lutetium $Z = 71$, dus lichter dan lood/PVA). Wanneer wij het mengen met lanthaan, kunnen wij het bijna volledig scheiden van thorium. In het geheel genomen zijn de eigenschappen van $R_{3,5}$ dezelfde als die van lanthaan; wij vermoeden nu dat wij het er alleen van kunnen scheiden door gefractioneerde destillatie." Met deze laatste techniek kan men elementen van elkaar scheiden, waarvan de smelt- of kookpunten zeer dicht bij elkaar liggen. Tegenwoordig weten we dat dit mysterieuze $R_{3,5}$ niet anders was dan ^{141}La , een isotoop van lanthaan met een halveringstijd van 3,93 uur.

4. Apparatuur van Hahn, Meitner en Strassmann waarmee het uiteenvallen van uraanatomen onderzocht wordt. De neutronenbron staat helemaal rechtsachter en bevatte een radium-berylliummengsel. Het kleine rechthoekige kastje midden op de tafel is een elektronisch

telapparaat, daarachter staat allemaal elektronica. Op de voorgrond rechts een open loden experimenteerruimte. Middenvoor liggen preparaten en afschermingsplaatjes. Deze uitstalling in het Deutsches Museum draagt, foutief, alleen de naam van Hahn.

TABEL 2 Vervalschema's van Hahn en Strassmann vergeleken met de actuele gegevens.

Element	Halveringstijd	Element	Halveringstijd
Hahn en Strassmann			
Ra I	<1 Min.	→ Ac I	<30 Min.
Ra II	14 ± 2 Min.	→ Ac II	$\approx 2,5$ Std.
Ra III	86 ± 6 Min.	→ Ac III	\approx mehrere Tage?
Ra IV	250-300 Std.	→ Ac IV	<40 Std.
Actueel			
(I) ^{143}Ba	14,5 s	→ ^{143}La	14,2 m
(II) ^{142}Ba	10,7 m	→ ^{142}La	92,5 m
en/of ^{141}Ba	18,3 m	→ ^{141}La	3,93 h
(III) ^{139}Ba	83,1 m	→ ^{139}La	Stabiel
(IV) ^{140}Ba	12,75 d	→ ^{140}La	40,27 h

Eindelijk de ontdekking

De Berlijnse onderzoekers Otto Hahn en Fritz Strassmann leverden tenslotte het scheikundige bewijs dat bij bestraling van uraan met neutronen elementen als barium ($Z=56$), lanthaan ($Z=57$) en cerium ($Z=58$) ontstaan. Of zij de moed hadden eenduidig voor dit resultaat uit te komen, is een andere zaak. Oordeel zelf aan de hand van het citaat uit hun artikel dat zij op 22 december 1938 verstuurd en op 6 januari 1939 in het tijdschrift *Die Naturwissenschaften* verscheen. Die publikatie wordt algemeen gezien als de beschrijving van de ontdekking van de kernsplijting.

Hahn en Strassmann schreven: "Als scheikundigen moeten wij ten gevolge van onze onderzoeken in het hierboven gebrachte schema (tabel 2) de elementen Ra, Ac en Th eigenlijk anders noemen en in plaats daarvan de symbolen Ba, La, Ce schrijven. Als kernche-

mici, die zeer nauw bij de natuurkunde zijn betrokken, kunnen wij nog niet besluiten een stap te zetten, die in tegenspraak is met alle tot nu toe opgedane ervaringen van de kernfysica. Onze resultaten zouden toch nog door een reeks van zeldzame toevallen voorgespiegeld kunnen zijn."

Men kan dit moeilijk een moedige uitspraak noemen. De twee auteurs hielden voldoende slagen om de arm om zowel hun gelijk als hun ongelijk, als dat zou mogen blijken, onmiddellijk te kunnen erkennen, onder verwijzing naar wat ze in hun artikel al schreven. Anderzijds deden zij in het artikel verslag van een opmerkelijke wetenschappelijke prestatie. Zij wisten met heel primitieve apparatuur de halveringstijden zeer nauwkeurig te bepalen. Dat is af te lezen uit de minieme verschillen tussen de halveringstijden in tabel 2, met gegevens van 1938 en met gegevens van twee navolgende generaties spectroscopisch onderzoek.

5. Lise Meitner en Otto Hahn voor het onderzoeksinstituut in West-Berlijn dat hun namen draagt.

TABEL: de meetgegevens van Hahn en Strassmann zijn uit hun publikatie overgenomen. Daaronder staan de tegenwoordig bekende gegevens.

Element	Halveringstijd
→ Th ?	
→ Th ?	
→ Th ?	
→ Th ?	
→ ^{143}Ce	33,0 h
→ ^{142}Ce	Stabiel
→ ^{141}Ce	32,5 d
→ ^{140}Ce	Stabiel

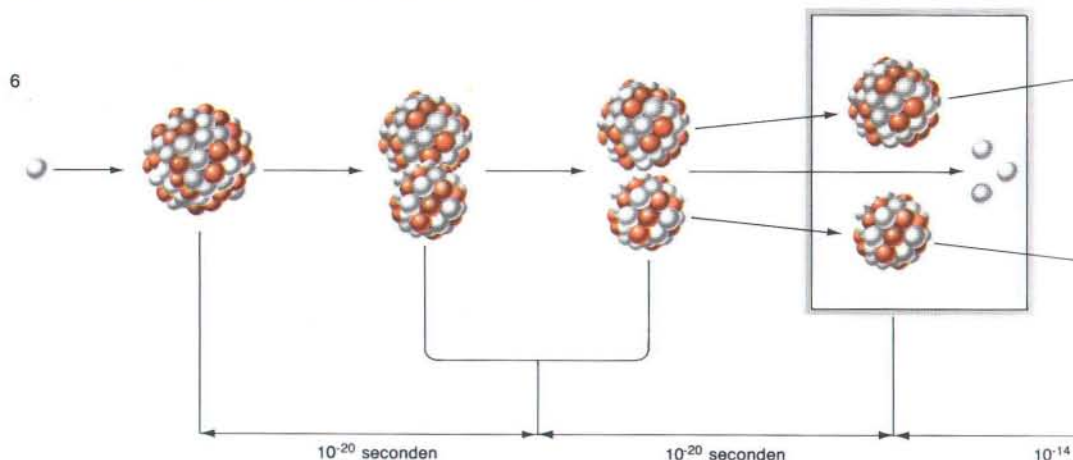
5



6. De splijting van een uraankern na een voltrefter door een neutron verloopt in een 'split second'. Er komen twee of drie neu-

tronen vrij, die weer opnieuw uraankernen kunnen splijten, vandaar de mogelijkheden van kettingreacties. De twee ver-

valproducten kunnen van samenstelling variëren. Er resten zeer radioactieve producten die vervallen naar stabiele isotopen.



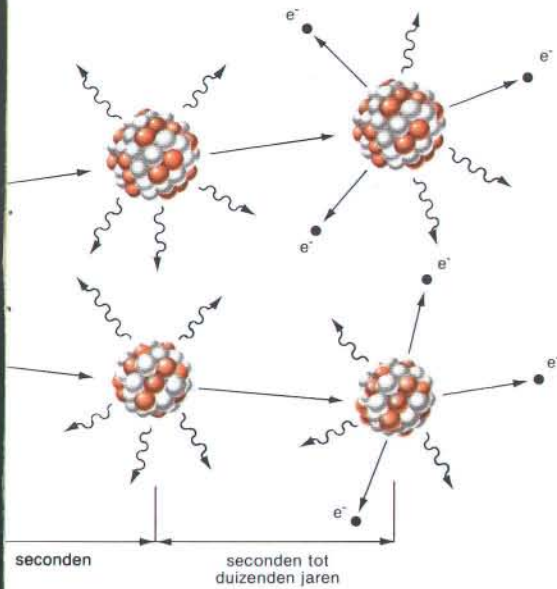
— Wat, als ... ? —

Hoe was de geschiedenis anders verlopen wanneer men in 1934 de suggestie van Ida Noddack-Tacke wel had opgevolgd? Van vele onderzoekers, die deze periode meemaakten, heb ik de eenduidige getuigenis dat men het fenomeen kernsplijting dan vlugger, wellicht vier jaar eerder, had ontdekt.

Zouden dan de grootmachten, de Verenigde Staten en hun Westerse bondgenoten, eventueel zelfs Nazi-Duitsland, vroeger dan in augustus 1945 over kernwapens hebben beschikt? Voor Nazi-Duitsland durf ik hierop met grote zekerheid *nee* te antwoorden. Allereerst had vanaf 1933 een grote uittocht plaats van zeer verdienstelijke natuurkundigen; Albert Einstein voorop. Bij het merendeel van de achterblijvers heerste grote verslagenheid om het verlies van zowel hun collega's als van hun wetenschappelijke vrijheid. Een kleine minderheid had zich aan de zijde van het regime geplaatst en legde iedereen de arische fysica op. Daarin was geen plaats voor de relativiteitstheorie, want alles wat joden zoals Einstein hadden bereikt, werd genegeerd. Max Planck (1858-1947), toen en nu nog één van de meest gewaardeerde Duitse natuurkundigen, is als voorzitter van het gezaghebbende Kaiser Wilhelm Genootschap in mei 1933 bij Hitler tegen de jodenvervolgving en de uitwijzing van genieën als Albert Einstein gaan pleiten. Algemeen wordt aangenomen dat hij een antwoord

kreeg in de trant van: "Ons nationaal beleid zal niet herzien of gewijzigd worden, zelfs niet voor wetenschappers. Als het ontslag van Joodse wetenschappers de liquidatie betekent van de Duitse wetenschap, dan stellen we het maar een paar jaar zonder wetenschap." Planck zag dus snel het mateloze fanatisme van de Nazileiders in en besloot tot een vorm van passief verzet, hierin door vele natuurkundigen gevolgd. Duitsland moest verder een enorme inspanning leveren om het toenemend economisch isolement tegen te gaan. Wie de oorlogsjaren meemaakte zal zich nog wel de term *Ersatz* herinneren. Voor vele ontbrekende grondstoffen werden vervangende Ersatzprodukten geproduceerd. Niet alleen voor koffie en levensmiddelen, maar vooral voor grondstoffen als benzine, kerosine en rubber. Het bedenken en ontwerpen van nieuwe productie-installaties hield de technici zo bezig dat ze nauwelijks tijd over hadden om aan echt nieuwe zaken te denken. Omdat de energievoorziening zo enorm belangrijk werd, had men na de ontdekking van de kernsplijting in 1939 meer aandacht voor de energieproductie met uraan. Een kernwapen kwam wel ter sprake, maar door gebrek aan middelen begon met er niet aan.

Zouden de Verenigde Staten vroeger dan juli 1945 zijn klaargekomen met hun kernwapens? Eerst moe-



Hoe voorzichtig de bewoordingen van Hahn en Strassmann ook waren, toch begrepen hun collega-natuurkundigen direct dat ze er vanaf dat moment mee moesten leren leven dat atoomkernen niet zo stabiel zijn als ze altijd dachten. De theorie moest worden bijgesteld en dat deden in eerste instantie Lise Meitner en haar neef Otto Frisch. De eerste verbazing sloeg om in grote bezorgdheid toen Meitner en Frisch in hun theoretisch-natuurkundige uitleg aantoonde dat bij kernsplijting ongeveer 200 MeV energie vrijkomt. Dat is een gigantische hoeveelheid vergeleken met de energieën van de natuurkundige en scheikundige processen uit het dagelijkse leven, als een lichtstraal of een oxydatiereactie, die van de orde van hoogstens enkele eV zijn. De splijting van één kern levert dezelfde hoeveelheid energie als de oxydatie van ongeveer vijftig miljoen koolstofatomen. Uit het oogpunt van energie-opbrengst is dat een ongekende verhouding.

ten wij vaststellen dat ondanks de onbeperkte middelen en de haast het nog ruim vijftien jaar heeft geduurd voor de Amerikanen hun kernbom hadden. Aan Einstein had het ongetwijfeld niet gelegen: die had ook in 1934 de president wel gewaarschuwd. Hijzelf had direct het grote gevaar van het Naziregime begrepen; maar hierin werd hij niet aanstonds gevolgd, zelfs in Duitsland niet, laat staan in Amerika. Het is daarom erg te betwijfelen of de VS in 1934 met dezelfde druk een Manhattanproject zouden hebben gestart. Wel mag men aannemen dat er dan in het begin van de oorlogsjaren 1939-1940 een veel grotere kennis over alle fenomenen rond kernsplijting beschikbaar zou zijn geweest. De ontwikkelingsperiode van 5,5 jaar had daardoor waarschijnlijk bekort kunnen worden.

Zouden de Amerikanen dan besloten hebben Berlijn te bombarderen in plaats van Hiroshima? Het fanatisme van de Nazileiders kennende, zou een kernwapen op één of meer Duitse steden wellicht nog niet eens het einde van de Tweede Wereldoorlog betekend hebben. Het uitroeien met conventionele brandbommen van 200 000 tot 250 000 inwoners van de stad Dresden, tijdens de vier luchtaanvallen van 13 tot 15 februari 1945, waarbij evenveel slachtoffers als in Hiroshima en Nagasaki vielen, leidde toch ook niet tot de Duitse overgave.



I-1

I-1. De eerste kernexplosie op 16 juli 1945.

— Waar komt de energie bij kernsplijting vandaan? —

Otto Frisch, bekend om zijn geniale invallen, kreeg als één van de eersten in Kopenhagen het bericht van het ontstaan van bariumpkernen door bestralen van uraan met neutronen. Hij spoedde zich met het nieuws naar het ski-oordje Kungälf in het zuidwesten van Zweden, waar hij bij zijn tante Lise Meitner op bezoek zou gaan. Daar volgde een voor de kernfysica historische wandeling. Lise Meitner te voet, Otto Frisch op ski's, druk redetwistend, waarbij Frisch zijn tante Lise ertoe probeerde over te halen haar mening over de altijd stabiele, ongenaakbare atoomkern te wijzigen.

Stel dat een kern, zo verliep Frisch's redenering, van zijn bolvorm afwijkt, dan is het mogelijk dat de afstotende Coulombkrachten van de positieve ladingen de aantrekkende kernkrachten overwinnen. Het resultaat daarvan is dat de kern kan uiteenvallen in twee geladen brokstukken die elkaar afstoten met een energie van ongeveer 200 MeV. De beweegbare bolvorm voor de kern was geen probleem; Niels Bohr had in 1936 de vorm van de kern als een vloeistofdruppel beschreven. Voor Lise Meitner was het de vraag of een grote afwijking van de bolvorm energetisch gezien wel bereikbaar was.

Tijdens de wandeling raakte ze er tenslotte van overtuigd dat het mogelijk moest zijn. Zij had een voldoende nauwkeurig overzicht in het verloop van de bindingsenergie per kerndeeltje als functie van de massa van het atoom. Zo wist zij dat een deeltje in een uraankern een bindingsenergie van ongeveer 8 MeV heeft, terwijl deeltjes in lichtere kernen sterker

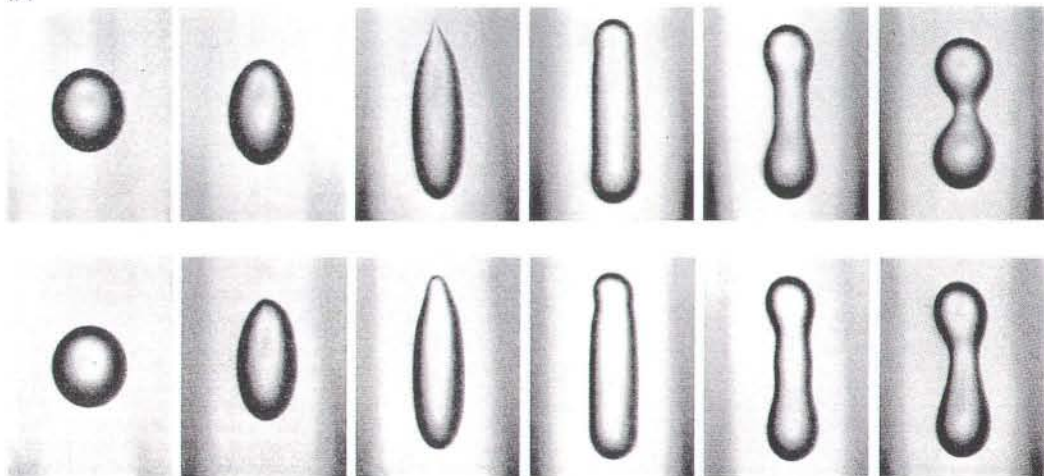
zijn gebonden, namelijk met een bindingsenergie van ongeveer 9 MeV. Dat was ook de sleutel tot het geheim: als een zware kern met 238 protonen en neutronen in twee stukken uiteenvalt, zal elk deeltje in de twee brokstukken 1 MeV sterker gebonden zijn, waardoor er 238 MeV vrijkomt. Ruim voldoende om het verschijnen van de ongeveer 200 MeV kinetische energie van de twee splijtingsproducten te verklaren.

Met de nu beschikbare nauwkeuriger gegevens kunnen wij deze berekening makkelijk nagaan. Een splijtende kern $^{235}_{92}\text{U} + n \rightarrow ^{236}_{92}\text{U}$ valt meestal uiteen in twee brokstukken van ongelijke grootte. Er ontstaat een lichtere kern van ongeveer 88 tot 100 deel-

II-1. Kernfysicus Niels Bohr stelde in de jaren dertig dat een atoomkern zich als een vloeistofdruppel kan gedragen. Later zijn simulaties uitgevoerd die laten zien hoe een in olie gesuspenderde waterdruppel door krachten van buitenaf in tweeën kan splitsen (onderste rij beeldjes), of na een niet voldoende grote verstoring weer terugkeert tot zijn oorspronkelijke vorm.

II-2. De bindingsenergie van een neutron als functie van het massagetal A van het element waarin het kerndeeltje is gebonden. We zien hier dat middelzware kernen het meest stabiel zijn. Uit deze grafiek is te begrijpen waarom zowel kernsplijting als kernfusie energieleverende processen kunnen zijn, als we maar de juiste uitgangsstoffen kiezen. Zware kernen leveren splijtingsenergie, bij lichte kernen komt bij fusie energie vrij.

II-1



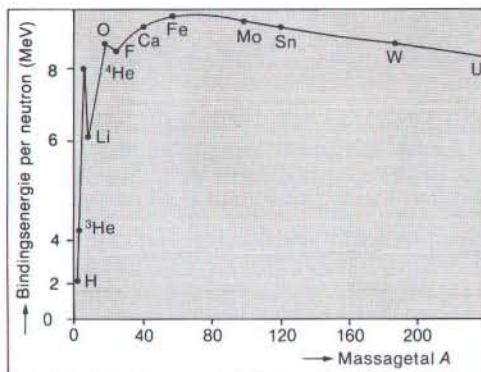
tjes en een zwaardere met 145 tot 133 kerndeeltjes. Het totaal van de twee grotere brokstukken is steeds 233, de drie ontbrekende deeltjes worden als losse neutronen uitgezonden.

Uit afbeelding II-2 kunnen we aflezen dat een deeltje in een kern met massagetal 90 een bindingsenergie van 8,71 MeV heeft; bij massagetal 143 is de bindingsenergie 8,31 MeV en bij massagetal 236 is zij 7,56 MeV. Bij splijting van een kern ^{236}U in twee stukken met elk 90 en 143 deeltjes komt dus aan energie vrij:

$$90 \times (8,71 \text{ MeV} - 7,56 \text{ MeV}) = 103,50 \text{ MeV}$$

$$143 \times (8,31 \text{ MeV} - 7,56 \text{ MeV}) = 107,25 \text{ MeV}$$

In totaal is dat 210,75 MeV.

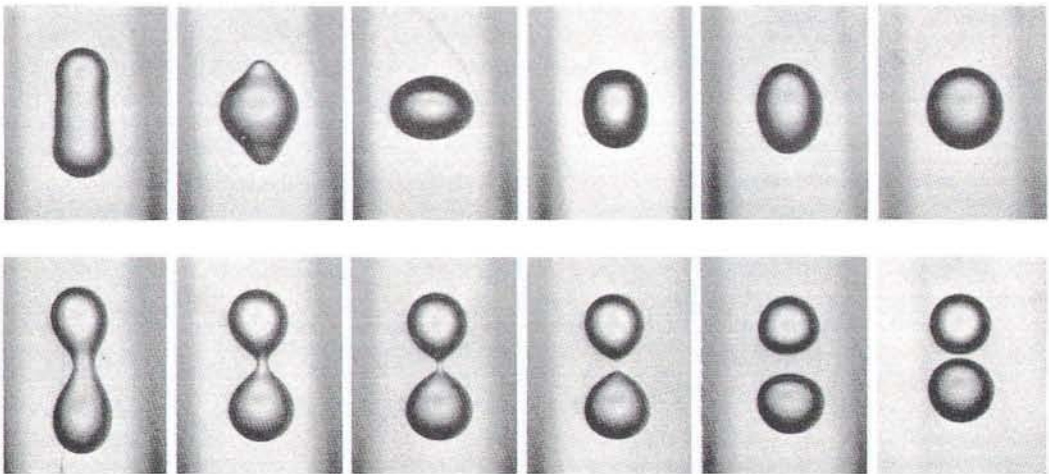


II-2

Een nieuw wapen

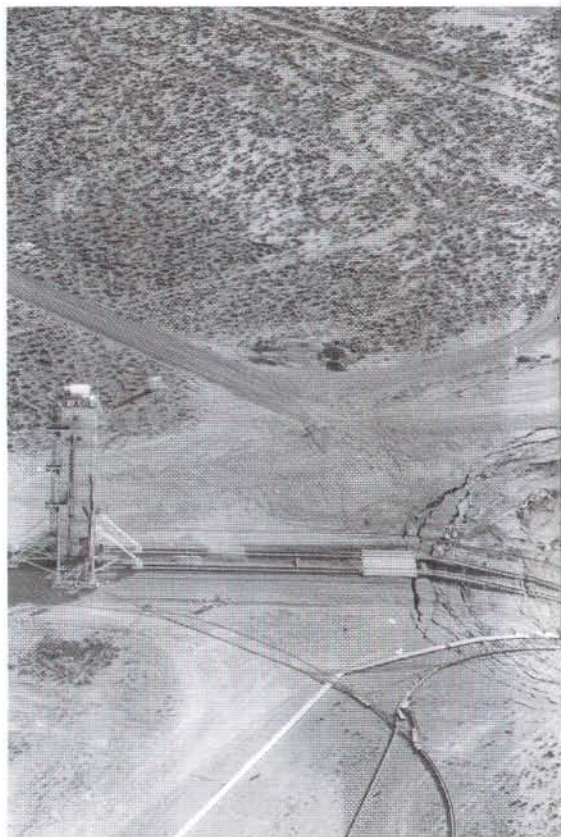
Wanneer kernen van sommige elementen kunnen splijten na een rake botsing met een neutron, en er bij die splijting neutronen vrijkomen, dan heeft men de mogelijkheid een kettingreactie op gang te brengen. De vrijkomende neutronen worden dan gebruikt om weer nieuwe splijtingsreacties te veroorzaken, waardoor dan in korte tijd enorme hoeveelheden energie zouden kunnen worden opgewekt. Het vooruitzicht dat kernkrachten ook in wapens bruikbaar zouden kunnen zijn, juist op een ogenblik dat Europa door dictatoriale regimes werd bedreigd, zette Albert Einstein ertoe op 2 augustus 1939 zijn jarenlange vriend Franklin D. Roosevelt, op dat moment president van de Verenigde Staten, per brief van de nieuwe ontwikkelingen op de hoogte te brengen. Einstein, zelf voor het Hitlerregime uit Europa gevlucht, was geschrokken na gesprekken met de Fransman F. Joliot en de intussen naar Amerika gevluchte E. Fermi en L. Szilard, die hem experimentele gegevens over de mogelijkheid van de kettingreactie hadden meegedeeld.

De brief van Einstein arriveerde bij de president op het ogenblik dat de Verenigde Staten eindelijk van de vreselijke oorlogsdreiging in Europa doordrongen raakten. Met het idee dat zij uiteindelijk bij zo'n oorlog betrokken zou-



den raken, startten de Amerikanen bewapeningsprogramma's die ten koste van alles hun doel moesten bereiken. Zo'n programma, het Manhattanproject, kwam er ook voor het onderzoek naar en de ontwikkeling van een kernsplijtingswapen. Er werd een apart groot laboratorium voor gebouwd in Los Alamos in de staat New Mexico, waar tot meer dan 2000 mensen aan de slag gingen. Het eerste resultaat, een gecontroleerde kettingreactie, een kernreactor als u wil, werd al bereikt op 2 december 1942, minder dan vier jaar na de ontdekking van het fenomeen kernsplijting zelf. De opstelling waarin dat gebeurde stond overigens in de catacomben van een voetbalstadion in Los Angeles. De eerste kernexplosie uit de geschiedenis had plaats op 16 juli 1945 in Alamogordo in de omgeving van Los Alamos. De kernwapens zijn uiteindelijk niet tegen het Hitlerregime gebruikt, wel tegen Japan. De Amerikanen voerden kernwapenaanvallen uit op Hiroshima, 6 augustus 1945 en Nagasaki, 9 augustus 1945, waarna Japan op 11 augustus 1945 onvoorwaardelijk capituleerde.

Het geheel overziend kunnen we zeggen dat op de lange, kronkelige en moeizame weg die tot kunstmatige kernsplijting leidde, velen bijna het doel bereikten. Maar Hahn en Strassmann die als eerste arriveerden geloofden aanvankelijk niet dat ze op het voorlopig eindpunt



8

7. De eerste commerciële kernsplijtingsreactor die elektriciteit aan het openbare net leverde stond in het Britse Calder Hall. Hij kwam in 1956 in bedrijf.

8. Kort na een ondergrondse kernproef verzakte de grond boven de plaats waar de ontploffing plaatsvond. De ineensinking duurt lang genoeg om een op rails geplaatste toren met meetapparatuur weg te rijden zodat hij niet omvalt en alle apparatuur kapot valt.

9. Het eerste velletje van de brief die Einstein op 2 augustus 1939 aan de Amerikaanse president Roosevelt stuurde. De inhoud ervan leidde tot het gigantisch project waar uiteindelijk de atombommen uit voortkwamen.

7





9

J.D. Roosevelt,
President of the United States,
White House,
Washington, D.C.

Size

Some recent work by E. Fermi and L. Szilard, which has been communicated to me in manuscript, leads me to expect that the element uranium may be turned into a new and important source of energy in the immediate future. Certain aspects of the situation which has arisen seem to call for watchfulness and, if necessary, quick action on the part of the Administration. I believe therefore that it is my duty to bring to your attention the following facts and recommendations:

In the course of the last four months it has been made probable - through the work of Joliot in France as well as Fermi and Szilard in America - that it may become possible to set up a massive chain reaction in a large mass of uranium, by which vast amounts of power and large quantities of new radium-like elements would be generated. Now it seems almost certain that this could be achieved in the immediate future.

This new phenomenon would also lead to the construction of bombs, and it is conceivable - though much less certain - that extremely powerful bombs of a new type may thus be constructed. A single bomb of this type, carried by boat and exploded in a port, might very well destroy the whole port together with some of the surrounding territory. However, such bombs might very well prove to be too heavy for transportation by air.

Albert Einstein
Old Grove, Md.
Leavenworth, Kansas
August 2nd, 1939

August 2nd, 1939

waren aangeland. De bijstelling van de theorie staat nu op naam van Lise Meitner en Otto Frisch. Meitner had ongetwijfeld een prominentere rol gespeeld bij de experimentele ontdekking, wanneer ze als in Berlijn werkende Oostenrijkse van Joodse afkomst door de Anschluss van maart 1938 haar laatste bescherming tegen de jodenvervolging niet had verloren. In juli 1938 kon zij, met de hulp van O. Hahn en de Nederlandse natuurkundigen Peter Debye en Dirk Coster naar Nederland ontsnappen. Vanuit het Nobelinstituut in Zweden bleef zij in contact met Hahn en Strassmann in Berlijn. Onder normale omstandigheden zou zij ongetwijfeld mede-auteur zijn geweest van de wetenschappelijke publikatie van Hahn en Strassmann. Ik durf te betwijfelen dat Hahn, die al een groot risico liep door aan de ontsnapping van Lise Meitner mee te werken, uit vrije wil handelde met haar nu niet als mede-auteur op te nemen.

In 1945 kreeg O. Hahn de Nobelprijs voor de Scheikunde. Kernsplijting bracht dus twee erkenningen door het Nobelcomité mee: de eerste was in 1938 voor E. Fermi. De Nobelprijs voor Hahn erkende maar één van de vele ontdekkers. Ook Strassmann, Meitner en Frisch kunnen we tot de ontdekkers rekenen. Onfeilbaarheid, voor zover ze al bestaat, gaat blijkbaar aan de wetenschap voorbij.

Literatuur

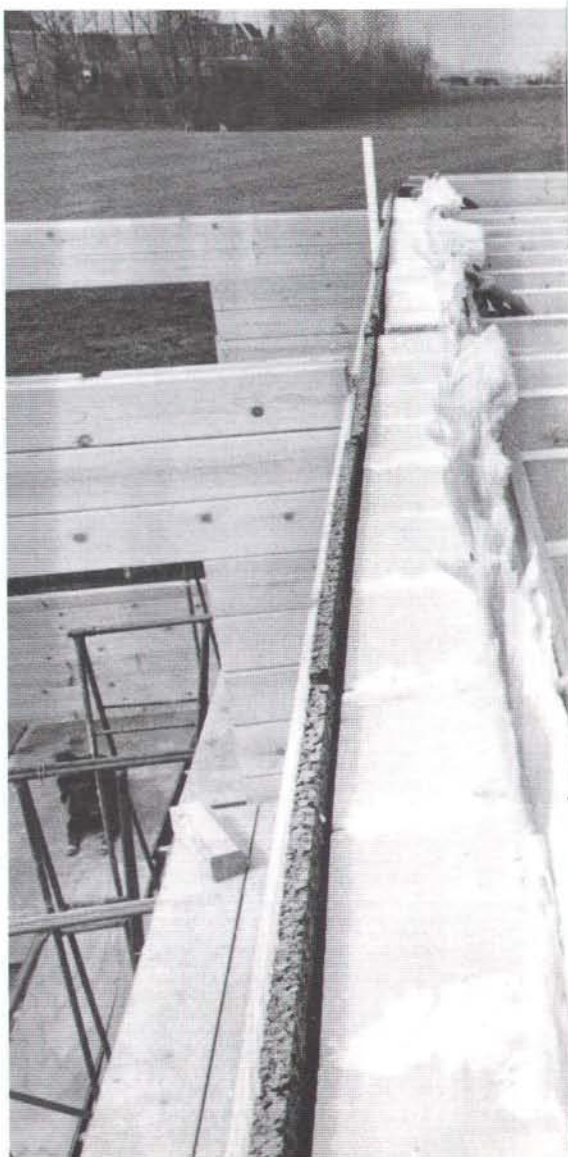
Fysische en technische gegevens over kernsplijting vindt men in het boek van J.D. Fast: *Energie uit atoomkernen*. Natuur en Techniek: Maastricht; 1980. ISBN nr. 90 70157 15 2. Het is uitverkocht en dus niet meer leverbaar. Verwijzing naar de oorspronkelijke literatuur en veel historische getuigenissen vindt men in: Kraft F. *Im Schatten der Sensation, Leben und Wirken von Fritz Strassmann*. F. Weinheim; Florida-Basel, 1981. Beyerchen A.D. *Wetenschap in Nazi-Duitsland*. Spectrum: Utrecht; 1982. Afdrukken van artikelen in de wetenschappelijke literatuur over het probleem Noddack-Tacke zijn verkrijgbaar bij de auteur.

Bronvermelding illustraties

Argonne National Laboratory, Argonne, Illinois, VS: pag. 170-171, 3
University of Chicago, Chicago, VS; 1, 2
Deutsches Museum, München, BRD: 4, 5
Los Alamos Scientific Laboratory, Los Alamos, New Mexico, VS: I-1, 8
Lawrence Radiation Laboratory, University of California, VS: II-1
Atomic Energy Authority, UK: 7

HET *Biologen over vrouwelijk gedrag* **MANNELIJK VOORoordeel**

Mannelijkheid en vrouwelijkheid worden vaak als elkaar uitsluitende begrippen beschouwd. Dat die tegenstelling veel minder scherp ligt, wordt onder andere aangetoond door een bouwcollectief uit 's-Hertogenbosch, dat uitsluitend uit vrouwen bestaat. Zoiets kwam tot voor kort niet voor, zodat het leek alsof ook vrouwen van dergelijke, als mannelijk beschouwde activiteiten uitgesloten waren.



In sommige delen van de biologie is kennis ontwikkeld, die de indruk wekt dat vrouwen door hun biologische eigenschappen 'minder' zijn dan mannen. De ondergeschikte maatschappelijke positie van vrouwen zou zelfs het gevolg zijn van deze inferieure eigenschappen. Een bekend voorbeeld is het onderzoek naar de omvang en inhoud van de schedel uit het begin van deze eeuw. Men dacht toen dat intelligentie samenhang met het hersenvolume. Toen bleek dat de schedelinhoud van vrouwen gemiddeld iets kleiner is, was de conclusie dat vrouwen dommer zijn dan mannen. Dat resultaat kwam overeen met destijds heersende maatschappelijke opvattingen. Spelen deze opvattingen nog steeds een rol in het biologisch onderzoek?

Marianne van den Wijngaard
Vrouwenstudies Biologie
Universiteit van Amsterdam



Iedereen kan een groot aantal verschillen tussen mannen en vrouwen opnoemen. Sommige daarvan zijn louter biologisch van aard: mannen kunnen nu eenmaal geen kinderen ter wereld brengen, laat staan zogen. Andere verschillen hebben betrekking op het gedrag. 'Mannelijk' gedrag bijvoorbeeld heet rationeel, agressief, concurrerend en dominant te zijn, terwijl emotionaliteit, passiviteit, samenwerkingsgerichtheid en ondergeschiktheid als kenmerken van 'vrouwelijk' gedrag gelden. Dit laatste beeld werkt sterk door in het maatschappelijk denken over hoe mannen en vrouwen zich horen te gedragen. Tegen jongens die met poppen spelen of meisjes die op boksen willen wordt vaak nogal raar aangekeken.

Biologen die geslachtsverschillen bestuderen lopen het risico dat ze zich bij hun werk bewust of onbewust laten leiden door dit soort opvattingen over 'hoe het hoort'. Zij zijn er immers net als ieder ander mee grootgebracht. De onderzoekers die op grond van schedelmetingen tot de conclusie kwamen dat vrouwen dommer zijn dan mannen, deden onderzoek in deze denktrant. Hun conclusies pasten in de toenmalige opvattingen over de rol van mannen en vrouwen en gaven daar vervolgens een wetenschappelijk 'bewijs' voor.

Biologen zijn altijd geïnteresseerd geweest in de mate waarin gedrag biologisch bepaald is. In dat verband is in de afgelopen decennia veel onderzoek gedaan naar de manier waarop geslachtsverschillen in de hersenen tot stand komen. Een analyse van dit onderzoek laat zien in hoeverre bij de onderzoekers culturele opvattingen over mannelijkheid en vrouwelijkheid een rol hebben gespeeld.

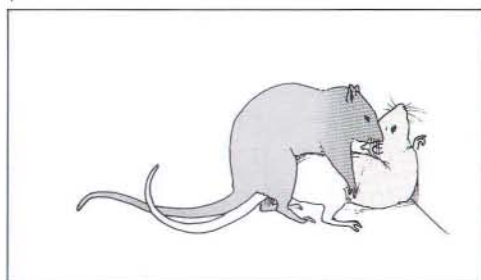
Hormonen, hersenen en gedrag

Als uitgangspunt nemen we de in 1959 door de onderzoeksgroep van Phoenix geïntroduceerde *organisatietheorie*. Op grond van onderzoek aan cavia's stelden zij dat seksegebonden verschillen in de hersenen tot stand komen onder invloed van mannelijke geslachtshormonen. Dat zou, afhankelijk van de soort, vóór of vlak na de geboorte gebeuren. Mannelijke hormonen, ook wel androgenen genoemd, zouden bepaalde hersenweefsels definitief *masculiniseren*: men sprak in dit verband van het *organiserend effect* van deze hormonen. Een volwassen dier met gemasculiniseerde hersenen

zal mannelijk paargedrag vertonen, waarbij de ene cavia de andere van achteren beklimt (*mounting*). Dieren waarin geen mannelijke hormonen cirkuleerden ontwikkelen vrouwelijk paargedrag; tijdens de paring maakt het dier een kromme rug (*lordosis*). *Lordosis* wordt gezien als reactie op de bestijging en geldt als een maat voor de *receptiviteit* (ontvankelijkheid) van het vrouwtje voor een mannetje. Normaal komen beide typen gedrag bij beide seksen voor en het is mogelijk om zowel mannetjes als vrouwtjes te testen op het voorkomen van *mounting* en *lordosis*.

Vóór het verschijnen van de organisatietheorie werden de effecten van de geslachtshormonen op de hersenen beschouwd als *tijdelijk* en *activerend*. Zij zouden alleen in volwassen dieren een functie hebben bij het paargedrag en bij fysiologische processen in verband met de voortplanting. Daar werd nu een *permanente organiserende functie* aan toegevoegd, die bovendien al vroeg in de ontwikkeling tot stand komt. Verschillen in paargedrag bij knaagdieren konden daardoor deels verklaard worden als permanente effecten van de ge-

1



1 en 2. Bij de paring van knaagdieren wordt het vrouwtje van achteren beklommen door het mannetje. Dit noemt men *mounting*. Het vrouwtje maakt daarbij een holle rug (*lordosis*). In de organisatietheorie geldt *lordosis* als een teken dat het

vrouwtje ontvankelijk is voor het mannetje en dat ze passief zijn daden ondergaat. De tekening (1) toont het moment waarop de *lordosis* maximaal is; de fotograaf (2) heeft dat moment net gemist, maar de holle rug van het vrouwtje is duidelijk te zien.

slachthormonen vóór de geboorte en deels als gevolg van tijdelijke hormooneffecten bij geslachtsrijpe dieren.

Vrijwel direct na de publikatie werd de organisatie-theorie door de meeste onderzoekers geaccepteerd en velen zetten onderzoek op om een antwoord te krijgen op vragen als: wanneer vindt de masculinisatie plaats, welke concentraties hormoon zijn nodig en welke effecten hebben deze hormonen op seksueel gedrag? In dit onderzoek werden vrouwelijke proefdieren gebruikt, die verschillende concentraties mannelijke hormonen kregen toegediend. Zij hebben volgens de theorie immers geen hormonen die de hersenontwikkeling beïnvloeden. Aan de hand van het gedrag keek men of de toediening van hormonen de hersenontwikkeling gewijzigd had.

Uitbreiding van de theorie

De onderzoekers die in 1959 de organisatie-theorie opstelden, publiceerden in 1964 over soortgelijke experimenten met twee rhesusapen. Zij letten in eerste instantie niet op het

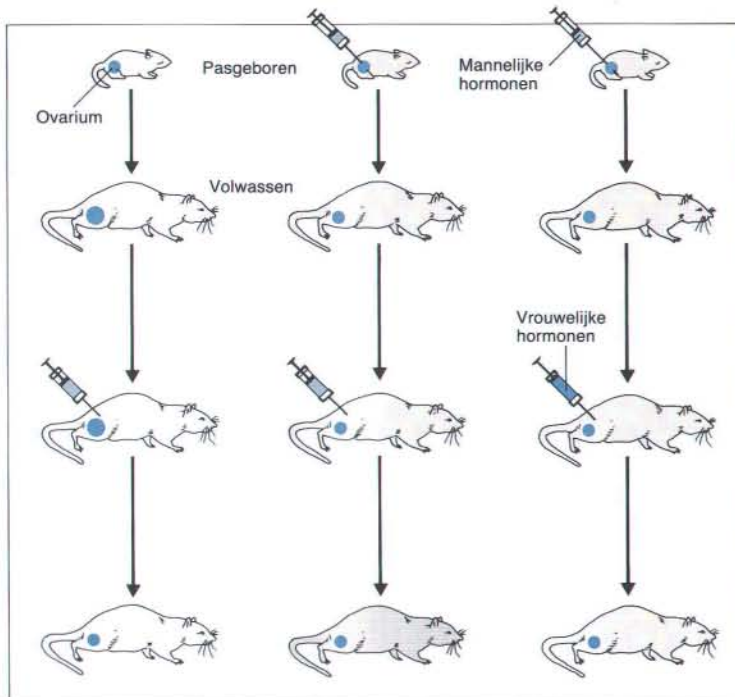
paargedrag, maar andere vormen van *seksueel dimorf* gedrag die niet direct met de voortplanting te maken hadden. Zo keken zij of de experimenteel gemasculiniseerde vrouwtjes vaker het initiatief namen bij spelletjes, of ruw stoeigedrag en of ze dreiggedrag vertoonden. Na het verschijnen van dit artikel volgde een stroom van publikaties over de effecten van androgenen op de hersenontwikkeling, gemeen aan allerlei gedragingen bij verschillende diersoorten. Vanwege de nauwe biologische verwantschap tussen de mensapen en de mens suggereerden zij dat de organisatie-theorie ook bruikbaar was om de ontwikkeling van het gedrag van mensen te verklaren.

Tegelijk met de uitbreiding van de organisatie-theorie bleek aan de theorie ook een aantal problemen vast te zitten.

Zo bleek uit sommige experimenten dat toediening van het als vrouwelijk opgevatte hormoon oestradiol vóór de geboorte bij vrouwelijke proefdieren eenzelfde effect had op het gedrag als toediening van androgenen.

Een tweede probleem ontstond bij de besturing van het paargedrag. Een vrouwtjesdier





3. Een van de vele experimenten die op de publicatie van de organisatie-theorie volgden. In de linker kolom zien we hoe een volwassen vrouwtje mannelijk geslachtshormoon krijgt toegediend. Onderzoekers registreerden mannelijke trekken in haar gedrag. In het midden krijgt een vrouwtje vlak na de geboorte en als volwassen dier deze hormonen; zij vertoont daarop exclusief mannelijk gedrag. Rechts krijgt een vrouwtje vlak na de geboorte mannelijk hormoon en op latere leeftijd vrouwelijke hormonen toegediend. Niettemin zagen de onderzoekers geen vrouwelijk gedrag.

3

geldt volgens de theorie immers als receptief voor het mannetje als zij bij de paring een holle rug maakt. Andere onderzoekers gingen er echter vanuit dat een vrouwtje receptief was geweest, als na de paring sperma in de vagina werd aangetroffen. Men zag wel dat er in deze gevallen van gewone lordosis geen sprake was. Whalen probeerde het onderzoek naar hormoneffecten voor de geboorte op gedrag te verbeteren door onderscheid te maken in lordosis en *zwakke of passieve lordosis*.

Langzaam werd duidelijk dat de gedragsdefinities voor mannelijk en vrouwelijk paargedrag beperkend waren voor hetgeen kon worden waargenomen. In de experimenten met vrouwtjesdieren werd slechts het passieve paargedrag geregistreerd (receptief gedrag), terwijl van mannetjesratten in experimenten slechts het actieve paargedrag werd waargenomen. Hierop werd in de jaren zeventig gewezen door een aantal vrouwelijke onderzoekers die aan het onderzoek gingen meewerken. Een studente, Monica Schoelch-Krieger, bond mannetjesratten vast en keek daarna hoe vrouwtjes daarop reageerden. De laatste vertoonden veel meer aspecten van seksueel ge-

drag dan tot dan toe was waargenomen. Het bleek noodzakelijk om bij de bestudering van de prenatale invloed van hormonen op seksueel gedrag, naast de receptiviteit, twee nieuwe begrippen in te voeren: *proceptiviteit* en *attractiviteit*. Het eerste begrip heeft betrekking op de motivatie en het initiatief tot paargedrag van de kant van het vrouwtje, het tweede op de mate waarin een dier aantrekkelijk is voor een soortgenoot van de andere sekse.

Andere problemen die bij de uitwerking van de organisatie-theorie opdoken, hadden betrekking op de opzet van de experimenten. Zo bleek dat de mate waarin de dieren gewend waren aan de kooi waarin de proeven plaatsvonden, van invloed te zijn op de resultaten. Mannetjes die de kooi niet kenden, namen eerst de tijd om deze te verkennen, voordat zij seksueel actief werden. Vrouwtjes kregen deze gelegenheid aanvankelijk niet. Later gaf men de vrouwtjes eveneens een gewenningsperiode, wat van invloed op het gedrag bleek te zijn. Iets dergelijks bleek ook op te treden als gelet werd op de ervaring die de dieren met paargedrag hadden. Zo maakte het uit of de proefdieren samen met anderen opgroeiden, of alleen.



4

Van alle genoemde problemen kan men zeggen dat zij ontstonden doordat onderzoekers in de jaren zestig vooral geïnteresseerd waren in 'biologische mannelijkheid' en een actieve rol van de vrouwtjes in het paargedrag over het hoofd zagen. Een verklaring volgt uit de uitgangspunten van de organisatietheorie.

Eén daarvan is dat de geslachtsorganen van vrouwelijke organismen in het foetale stadium geen hormonen produceren en dat hormonen voor de vrouwelijke hersenontwikkeling ook *niet nodig* zijn. De theorie beschouwt de vrouwelijke ontwikkeling als basaal; mannelijk gedrag ontstaat als de basale ontwikkeling verandert onder invloed van testosteron. Men vond dat de aanwezigheid van testosteron in zich ontwikkelende hersenen bij mensen en dieren, later een hoger activiteitsniveau, meer agressie en een mannelijke (op vrouwen gerichte) seksuele oriëntatie veroorzaakte.

Een voorbeeld van deze gedachtengang vinden we bij het onderzoek aan *CAH-girls*. Dat zijn meisjes met een aangeboren afwijking van de bijnierschors, waardoor vóór de geboorte

5



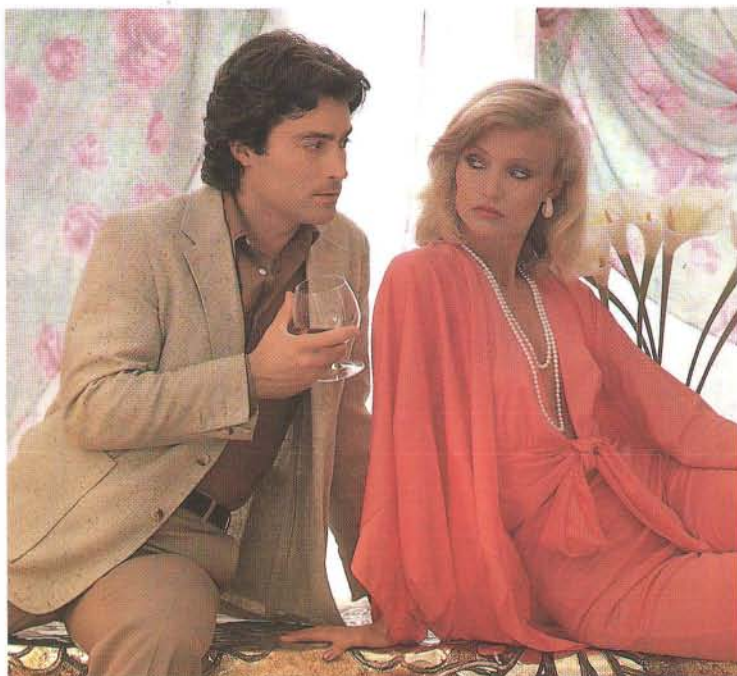
4. De onderzoekers die op grond van schedelmetingen meenden dat vrouwen dommer zijn dan mannen, hadden door de prestaties van hun tijdgenote Marie Curie aan het denken gezet moeten worden.

5. Ook andere biologische disciplines houden zich met geslachtsverschillen bezig en ook hun conclusies zijn niet vrij van vooroordelen. De sociobioloog E.O. Wilson bijvoorbeeld meent dat vooral vrouwen kinderen verzorgen, omdat zij veel meer in het voortplantingsproces hebben geïnvesteerd dan mannen: de eicel is 85.000 maal zo groot als de zaadcel, vrouwen voeden het embryo gedurende negen maanden en kunnen bovendien minder vaak bevrucht worden dan mannen kunnen bevruchten. In zijn redenering hebben vrouwen daardoor meer belang bij een gunstig 'rendement' op hun investering. Hij baseerde deze conclusie op onderzoek aan fruitvliegjes en bavianen.

6. In veel reclamefoto's wordt nog steeds een beeld gecreëerd van de man als dominant en actief wezen en de vrouw als onderdanig en passief.

7. Grafische weergave van verschillende opvattingen over mannelijkheid en vrouwelijkheid. In het bovenste bipolaire model zijn vrouwelijke en mannelijke eigenschappen van elkaar afhankelijk: wat mannelijk is, kan niet vrouwelijk zijn. Men kan mannelijkheid en vrouwelijkheid ook langs twee assen uitgezet denken (onder). De rechthoeken die aldus ontstaan, geven niet weer in welke mate een eigenschap mannelijk of vrouwelijk is, maar over welke potentiële gedragsmogelijkheden een mens beschikt.

8. Het kleine verschil tussen testosteron (boven) en oestradiol (onder) speelt een rol in de organisatie-theorie en de modificatie daarvan.



6

grote hoeveelheden mannelijke hormonen geproduceerd worden. Onderzoekers zagen hen als een experiment van de natuur en voortbordurend op de organisatie-theorie werden zij onderzocht op de neiging tot biseksueel of lesbisch gedrag, het voorkomen van een hoger IQ en een verhoogd energieverbruik bij spelgedrag: het *tomboy* (robbedoes) gedrag. Ook werd gekeken naar voorkeuren voor kleding ('vrouwelijk' of meer praktisch) en fantasieën over moederschap en gezin. Al deze eigenschappen zouden beïnvloed zijn door de overmaat aan androgenen vóór de geboorte.

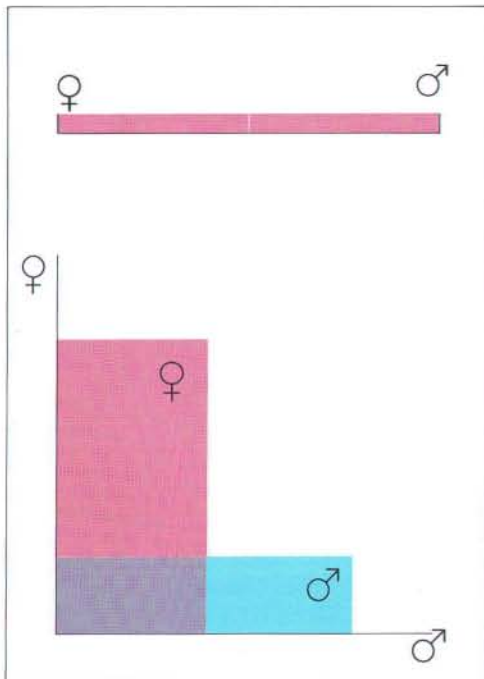
In dezelfde sfeer ligt de door Dörner geopenbare verklaring van homoseksualiteit, een als vrouwelijk beschouwde seksuele oriëntatie. Deze zou het gevolg zijn van een tekort aan mannelijke hormonen voor de geboorte.

Hoewel deze onderzoeken zowel binnen als buiten het onderzoeksveld bekritiseerd zijn, laten ze zien hoe de begrippen mannelijkheid en vrouwelijkheid in de organisatie-theorie ingevuld worden. Door het gemis aan androgenen tijdens de foetale ontwikkeling zijn vrouwen dommer, passiever en seksueel afwachtend ten opzichte van mannen.

Aanpassingen van de theorie

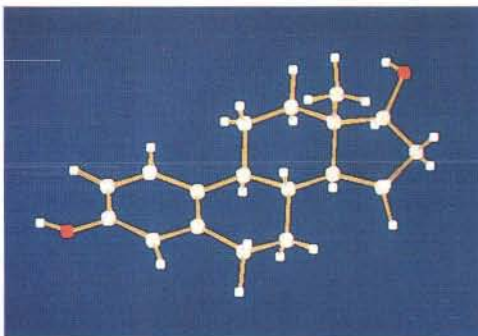
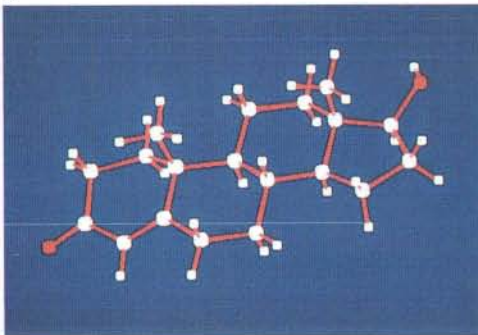
In het begin van de jaren zeventig werd een aantal ontdekkingen gedaan waardoor de organisatie-theorie in haar oorspronkelijke vorm moeilijk houdbaar werd. In 1973 vond men bij ratten dat testosteron, om zijn organiserende werking te hebben, omgezet moet worden in oestradiol. Dit zou gebeuren op de receptoren die in de hersencellen aanwezig zijn. Bovendien was al bekend dat oestradiol zowel bij mannetjes als bij vrouwtjes aanwezig is op het moment dat de geslachtsdifferentiatie in de hersenen tot stand komt. Daardoor rees de vraag hoe voorkomen wordt dat alle dieren gemasculiniseerde hersenen krijgen.

Het antwoord werd gevonden bij de ontdekking dat *alfa-foetoproteïne*, een eiwit dat alleen in foetussen voorkomt, wel oestradiol in de bloedbaan kan binden, maar testosteron niet. Daardoor kan testosteron uit het bloed ongehinderd de hersenen bereiken om daar in oestradiol te worden omgezet, maar oestradiol zelf niet. De organisatie-theorie was door deze ontdekking in essentie gered. Testosteron kan zo nog steeds gezien worden als de stof die ver-



7

8



antwoordelijk is voor de masculinisatie. Wel was duidelijk dat het ontstaan van paargedrag veel ingewikkelder is, dan men voordien op grond van de theorie verwachtte.

Toch bleef de organisatietheorie onder druk staan. In 1974 stelde Richard Whalen de strikte scheiding mannelijkheid/vrouwelijkheid ter discussie. Binnen de organisatietheorie werden deze als elkaar uitsluitende grootheden beschouwd: wat niet mannelijk is, is vrouwelijk en omgekeerd. Whalen wees erop dat die tweedeling een beperkende invloed heeft op de vraagstelling en de resultaten van experimenten. Hij stelde een model voor, waarin gesteld wordt dat 'vrouwelijke' en 'mannelijke' eigenschappen zich onafhankelijk van elkaar in één individu kunnen ontwikkelen (afb. 7).

Daarnaast drong het besef door dat tot dan toe weinig aandacht was besteed aan de vrouwelijke hersenontwikkeling. In 1978 publiceerde Klaus Döhler een artikel getiteld: 'Is female sexual differentiation hormone mediated?'. In het artikel trekt hij het idee, gebaseerd op de organisatietheorie, in twijfel dat de basale hersenontwikkeling de vrouwelijke is en dat daarvoor geen hormonen nodig zijn. Hij baseert zich onder andere op metingen van de gehalten testosteron en oestradiol tijdens de ontwikkeling. In beide geslachten komen deze in ongeveer gelijke concentraties in de foetus voor.

In Döhlers opvatting, hij spreekt van *progressive* (voortschrijdende) *brain differentiation*, is de ontwikkeling van mannelijke en vrouwelijke hersenen eerder een kwestie van minder of meer oestradiol, al dan niet omgezet in testosteron. Een essentieel verschil met de organisatietheorie is dat mannelijkheid en vrouwelijkheid als het ware als de uitersten van een glijdende schaal worden gezien, waarop ook tussenvormen mogelijk zijn. 'Vrouwelijk' en 'mannelijk' zijn complementair. In Döhlers model kunnen zowel testosteron als oestradiol een rol bij de hersendifferentiatie spelen.

In diezelfde periode komt ook een nieuwe experimentele benadering van de geslachtsdifferentiatie van de grond. Het gaat hierbij om *in vitro* experimenten, waarbij de groei en ontwikkeling van gekweekte zenuwcellen wordt bestudeerd en niet alleen de invloed van geslachtshormonen wordt onderzocht, maar ook bijvoorbeeld die van andere hormonen en van omgevingsfactoren. De effecten daarvan wor-

den niet bij voorbaat aan mannelijke of vrouwelijke gedragsfuncties gekoppeld.

Veranderende beelden

Als we terugkijken op het onderzoek naar de hersendifferentiatie, valt op dat de opvattingen over biologische mannelijkheid en vrouwelijkheid in verschillende opzichten veranderd zijn. Door de organisatie-theorie bestaat er voor mannelijk en vrouwelijk gedrag een biologische basis in de hersenen. Vrouwelijkheid ontstaat als iets ongedifferentieerd ten gevolge van de afwezigheid van androgenen. Mannelijkheid en vrouwelijkheid zijn in deze theorie uitsluitende gedragscategorieën.

Nieuwere opvattingen doorbreken dit beeld. Whalen stelt dat mannelijke en vrouwelijke eigenschappen zich onafhankelijk van elkaar in een individu kunnen ontwikkelen. Döhlers onderzoek naar de ontwikkeling van vrouwelijke hersenen leidt tot een beeld van mannelijkheid en vrouwelijkheid als complementaire begrippen. De introductie van het *in vitro* onderzoek

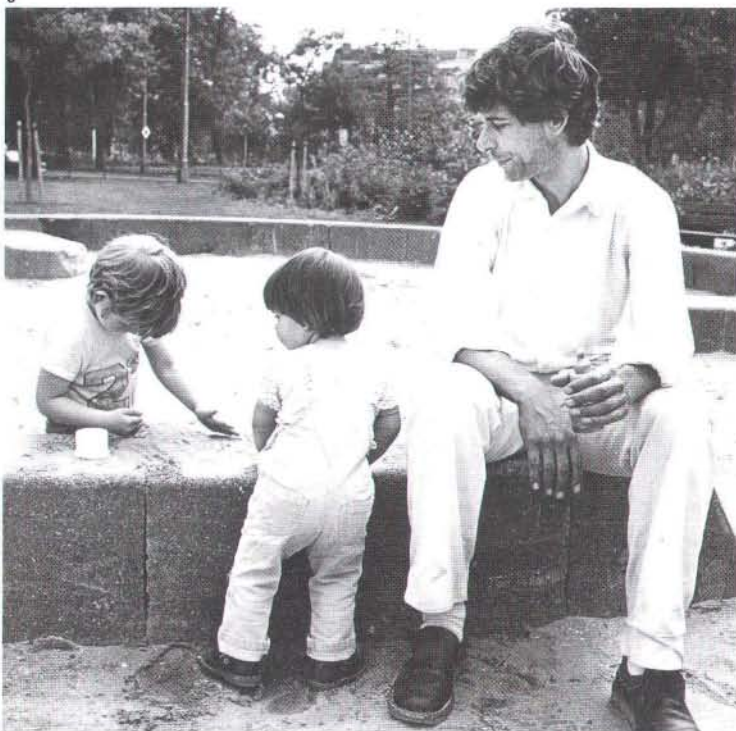
koppelt de differentiatie los van het gedrag, zodat opvattingen over welk gedrag bij welke sekse hoort bij de opzet van de experimenten geen rol meer speelt.

Men kan zich afvragen hoe het komt dat de organisatie-theorie, ondanks alle problemen die zij oproept, zo veel aanhang kreeg en zo snel geaccepteerd werd. Verschillende factoren hebben hierbij een rol gespeeld. In de eerste plaats is het zo dat de theorie zeer vruchtbaar was: ze bood veel houvast voor onderzoek naar de prenatale invloed van hormonen op hersenen en gedrag. Een tweede factor is dat in 1959 bij de postulering van de theorie geopperd werd, dat zij betekenis had voor de kennis van menselijk gedrag. Een derde factor is, dat in de jaren zestig, en ook nu nog op veel plaatsen, aan geslachtshormonen een seks-specifieke functie wordt toegeschreven. Androgenen, zoals testosteron, worden 'mannelijke' hormonen genoemd en oestrogenen als oestradiol 'vrouwelijke' hormonen. Ze worden gezien als noodzakelijk voor seks-specifieke ontwikkeling en functioneren. Voor onderzoek-

9. De voortgang van het biologisch gedragsonderzoek met betrekking tot mannelijkheid en vrouwelijkheid heeft geleid tot een verwerping van de strikte tegenstelling tussen mannelijk en vrouwelijk gedrag. Parallel hieraan voltrok zich in de maatschappij een soortgelijk proces. Zorgende vaders en werkende moeders zijn daar een uiting van. De moraal is dat wetenschappelijk onderzoek en maatschappelijke ontwikkelingen elkaar over en weer beïnvloeden.

10. Ondanks de veranderde opvattingen over mannelijkheid en vrouwelijkheid blijven mannen mannen en vrouwen vrouwen. Een man in 'sexy' vrouwenkleren roept daardoor bij sommigen verwarring, bij anderen de lachlust op. Een artiest als Prince daarentegen verenigt mannelijke en vrouwelijke eigenschappen in zich en wordt door mensen van beide seksen aantrekkelijk gevonden.

9





10

kers is het gemakkelijk te accepteren dat een mannelijk hormoon als testosteron verantwoordelijk is voor de masculinisatie van de hersenen, resulterend in mannelijk paargedrag en onderdrukken van het vrouwelijk paargedrag, eerder dan dat zowel androgenen als oestrogenen hetzelfde effect zouden hebben op paargedrag. In het artikel met het voorstel voor de organisatietheorie uit 1959 wordt hieromtrent aan onderzoek in de jaren dertig gerefereerd. In onderzoek uit de jaren zestig bleek dat zowel testosteron als oestradiol dezelfde effecten bewerkstelligden. Pas in 1973 werd gepubliceerd dat testosteron eerst in oestradiol moest worden omgezet alvorens het zijn differentiërende effect kan hebben. Uit de verbaasde reacties van de onderzoekswereld hierop kan men concluderen dat men het merkwaardig vond dat het als vrouwelijk beschouwde oestradiol uiteindelijk verantwoordelijk was voor het masculiniserende effect op de hersenen.

In de theorie werden de functies van de geslachtshormonen en de begrippen mannelijkheid en vrouwelijkheid *dualistisch*, dat wil zeggen als aan elkaar tegengesteld, opgevat. Hierdoor kon de organisatietheorie functione-

ren als een biologische bevestiging van de bestaande culturele opvattingen over mannelijkheid en vrouwelijkheid. De hormonale verschillen in de hersenen vóór de geboorte worden door veel onderzoekers die zich bezighouden met sekseverschillen in leervermogens en agressie als oorzaak gezien voor de verschillen tussen mannen en vrouwen, naast de verschillen in opvoeding, culturele invloeden.

Op de vraag welke factoren de geschetste veranderingen in het dualistische man- en vrouwbeeld veroorzaakten, zijn verschillende antwoorden mogelijk. De beperkingen van de definities van paargedrag, die bij nader onderzoek aan het licht traden, zijn zonder meer van invloed geweest.

Naast deze wetenschappelijke ontwikkelingen vonden in de jaren zeventig echter ook culturele veranderingen plaats in het denken over mannen en vrouwen. Het biologische denken over mannelijkheid en vrouwelijkheid lijkt hiermee parallel te lopen. Het veranderde culturele denken stond ongetwijfeld mede aan de basis van nieuwe biologische onderzoeksmodellen.

Literatuur

- Hart J 't et al. Een barst in het bolwerk - Vrouwen, natuurwetenschappen en techniek. Amsterdam: SUA, 1986.
 Wijngaard, M van den, Oudshoorn N. Onzichtbaar gender - Biologisch determinisme en het vrouwelijk subject. *Lover* 1987; 4, 212-217.
 Bleier R. Science and gender - a critique of biology and its theories on women. Oxford: Pergamon Press, 1984.
 Slob K, Meulenbelt A, Frenken J. Facetten van seksualiteit - Een inleiding in de seksuologie. Alphen aan den Rijn, Brussel: Samson Stafleu, 1984.
 Werff ten Bosch JJ van der, Schoot P van der. Sekseverschillen in het centraal zenuwstelsel. *Natuur en Techniek* 1986; 55; 12, 964-975.

Bronvermelding illustraties

- Andrea Luyten/Hollandse Hoogte, Amsterdam: pag. 184-185.
 C. Nieuwenhuizen, P.J.A. Timmermans/Erasmus Universiteit, Rotterdam: 1.
 Bruce Coleman Ltd, Uxbridge: 2.
 Boerhaave Museum, Leiden: 4.
 Jos Lammers/Hollandse Hoogte, Amsterdam: 5.
 Transworld Features Holland, Haarlem: 6.
 Organon, Oss: 8.
 Harrie Meijer/Hollandse Hoogte, Amsterdam: 9.
 Roeland Fossen/Hollandse Hoogte, Amsterdam: 10.

Een opvallend symbool op een oude kaart kan op niets anders dan een bijzondere plaats duiden. Al gravend troffen archeologen er vele restanten van een ongewone Romeinse nederzetting aan.

Epko J. Bult
Daan P. Hallewas

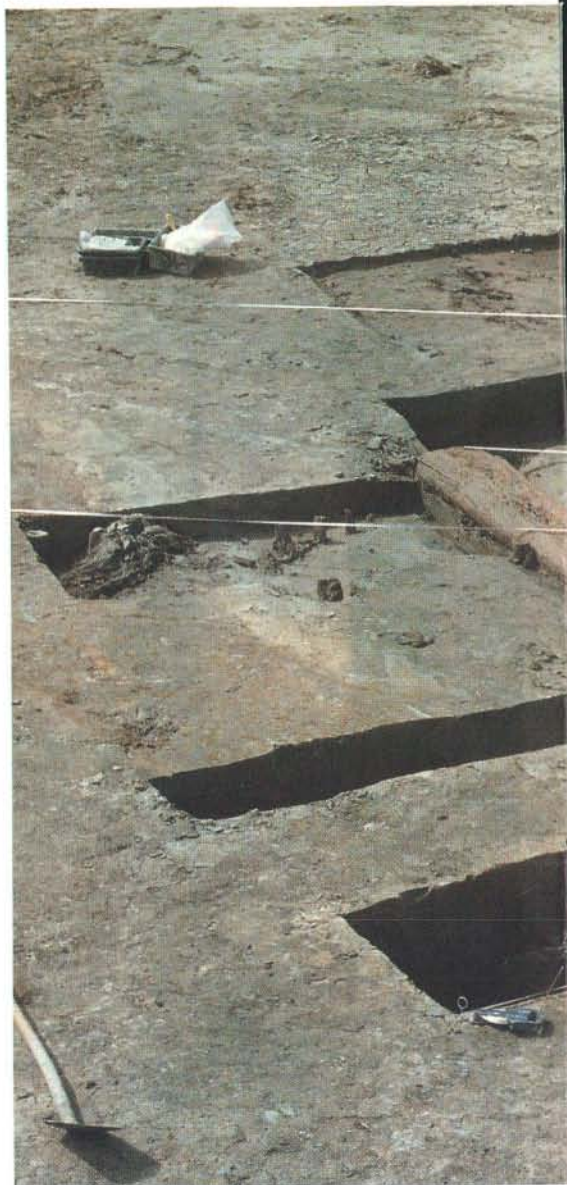
*Rijksdienst voor het Oudheidkundig
Bodemonderzoek
Amersfoort*

Pauline van Rijn

*A.E. van Giffen Instituut voor Prae- en Protohistorie,
Universiteit van Amsterdam*



In de Romeinse tijd kende men al wegenkaarten, waarop bijzondere plaatsen met een speciaal symbool werden aangegeven. Eén zo'n plaats droeg de naam Praetorium Agrippinae en lag vlakbij het Zuid-hollandse Valkenburg, niet ver van Leiden. Oudheidkundig bodemonderzoek maakte geleidelijk aan duidelijk wat met dat symbool werd bedoeld. Een nieuwe dateringsmethode, de dendrochronologie, heeft de kennis over de ontwikkeling van de nederzetting verder vergroot. Deze methode is toegepast om twee Romeinse wegen te dateren die naar de nederzetting voeren.



HET PRAETORIUM **VAN VALKENBURG**



Op de Peutingerkaart, een twaalfde-eeuwse kopie van een Romeinse landkaart uit de derde eeuw, is het wegennet van het Romeinse Rijk getekend. Op een min of meer schematische wijze, zoals we die nu van het spoorboekje kennen, zijn de nederzettingen langs de wegen gemarkeerd. De Romeinse nederzetting in de buurt van Valkenburg in Zuid-Holland is aangegeven met een opvallend symbool en de naam *Praetorium Agrippinae*. Gewone forten, *castella*, aan de weg langs de Rijn in West-Nederland zijn op de kaart slechts aangegeven met een knik in de weg, de naam van het fort en de afstand van dit fort tot het volgende.

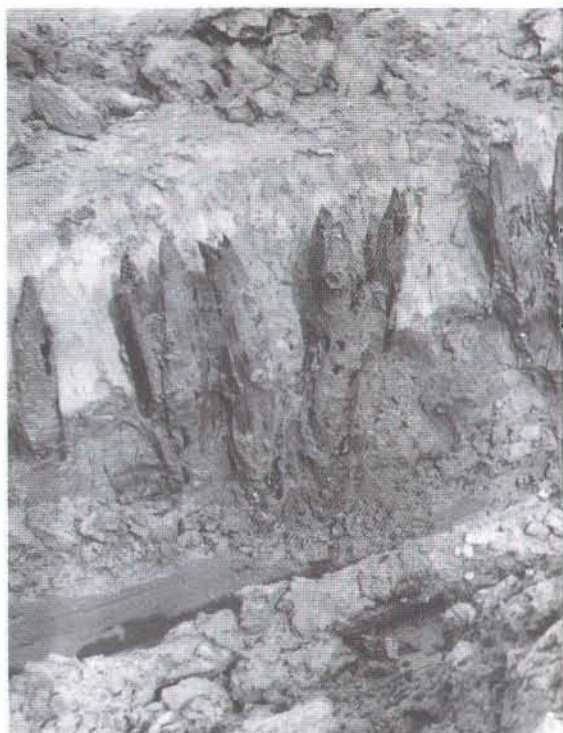
Het vignet dat voor *Praetorium Agrippinae* is gebruikt, wijkt hiervan af en komt slechts sporadisch op de kaart voor. Het stelt een groot gebouw voor met drie vleugels rond een binnenplaats, die aan de voorzijde door een muur en een poort wordt afgesloten. Deze bouwvorm is karakteristiek voor de Romeinse tijd, maar zegt helaas niets over de functie van het gebouw. Het vignet werd meestal gebruikt om badplaatsen bij geneeskrachtige bronnen aan te geven, maar dergelijke bronnen zijn er in Valkenburg niet. Daardoor staan oudheidkundigen voor de intrigerende vraag wat de precieze betekenis ervan is.

Historisch kader

In het jaar 47 van onze jaartelling gaf de Romeinse keizer Claudius zijn veldheer Corbulo opdracht de Romeinse legers terug te trekken tot aan de Rijn. Daarmee werd het reeds veroverde Friese gebied prijsgegeven. De Rijn was sindsdien de officiële noordgrens van het Romeinse Rijk.

Langs deze grens, de *limes*, werd een keten van forten gebouwd. In grote forten, *castra*, waarvan er in Nederland alleen in Nijmegen een was gevestigd, werden legioenen van maximaal 6000 man gelegerd, bestaande uit soldaten van Romeinse afkomst. In de kleinere forten, *castella*, zaten vooral hulptroepen, *auxilia*, samengesteld uit soldaten, die waren gerecruteerd uit de bevolking van veroverde gebieden.

Het castellum van Valkenburg lag in een reeks van forten langs de Kromme en Oude Rijn, hetgeen aannemelijk maakt dat het fort na 47 n. Chr. is gebouwd. Uit opgravingen in het castellum door Albert Egges van Giffen,



één van Nederlands meest bekende archeologen (1884-1973) werd echter duidelijk dat met een vroegere datering rekening moest worden gehouden. Van Giffen nam aan dat het fort in de winter van 42 op 43 was gebouwd en dat de stichting samenhangt met de voorbereiding van de verovering van Brittannië. Later ging men ervan uit dat het fort nog eerder, in 39/40, gebouwd moest zijn, toen keizer Caligula eenderde van zijn legioenen langs de Rijn samen trok. Recente vergelijkingen van pottenbakkersstempels op Romeins aardewerk uit forten langs de *limes* suggereren zelfs dat Valkenburg nog door Caligula's voorganger Tiberius is gesticht. Handelspolitieke overwegingen, een verzorgingsfunctie ten behoeve van het leger, dan wel een reactie op de opstand van de Friezen in het jaar 28 zouden daartoe aanleiding hebben gegeven.

De vraag bleef welke opvatting de juiste is. Het onderzoek dat tussen 1985 en 1988 is uitgevoerd leverde nieuwe gegevens op, die de discussie over de stichtingsdatum voorlopig lijken te beslissen.

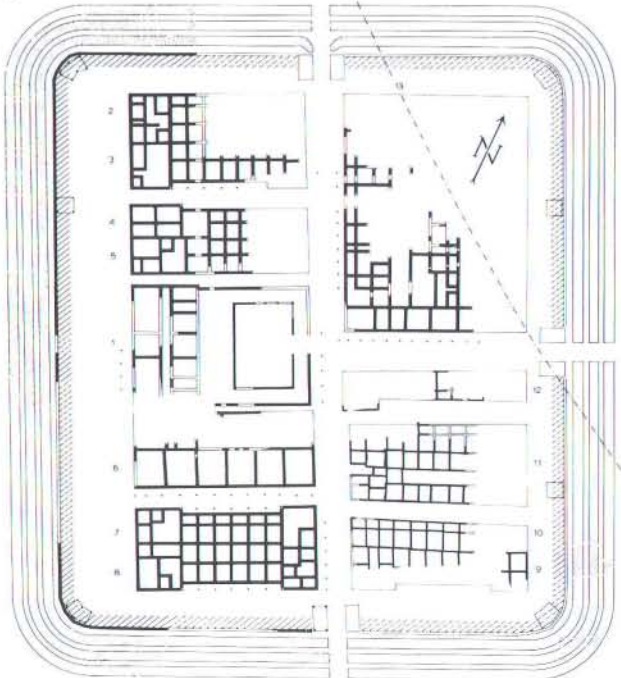


Praetorium

De naam Praetorium Agrippinae geeft al een aanwijzing over de aard en datering van de nederzetting. Met 'Agrippinae' kan Agrippina Maior zijn bedoeld, de moeder van keizer Caligula. Daarnaast komt Agrippina Minor in aanmerking, de vierde vrouw van Claudius, die in 49 n. Chr. met de keizer huwde, maar wier invloed pas een jaar later van betekenis werd. Dit zou betekenen dat de nederzetting zijn naam verkreeg na die datum, zoals ook Keulen pas toen de officiële naam *Colonia Claudia Ara Agrippinensis* verkreeg.

In de discussie over wat precies onder 'praetorium' moet worden verstaan, speelt de aard van de nederzetting een grote rol. Aanvankelijk bestond de mening dat er het castellum van Valkenburg mee bedoeld werd. In de militaire terminologie was het een aanduiding voor de woning en bijbehorende dienstvertrekken van de kampcommandant. De naam werd echter ook gebruikt voor van staatswege gebouwde huizen, die onderdak boden aan hooggeplaatste reizigers. Het is de overigens vraag of met praetorium één gebouw werd aangeduid, of

2



1. Een groot deel van de vondsten bij Valkenburg bestond uit tamelijk goed geconserveerde houten bouwelementen van gebouwen, wegen en beschoeiingen. Daarnaast zijn ook allerlei gebruiksvoorwerpen gevonden die iets zeggen over de functie van verschillende onderdelen van de nederzetting in verschillende eeuwen.

2. Op de plaats van Praetorium Agrippinae zijn onder andere de resten van een castellum gevonden. De plattegrond daarvan is hier afgebeeld. Het bouwplan wijkt niet af van dat van andere castella: een rechthoekig terrein met afgeronde hoeken, omgeven door een aarden wal en drie grachten. In de korte zijden bevinden zich poorten, een derde poort vinden we aan de naar de Rijn gekeerde lange zijde. De gebouwen duiden op een gewone legerplaats.

0 50 m

meer algemeen een nederzetting die fungeerde als een belangrijke pleisterplaats. In het laatste geval moet worden gedacht aan meerdere gebouwen, waar behalve een staatshotel ook een wisselstation voor paarden, magazijnen (*horrea*), werkplaatsen en een markt te vinden zouden zijn.

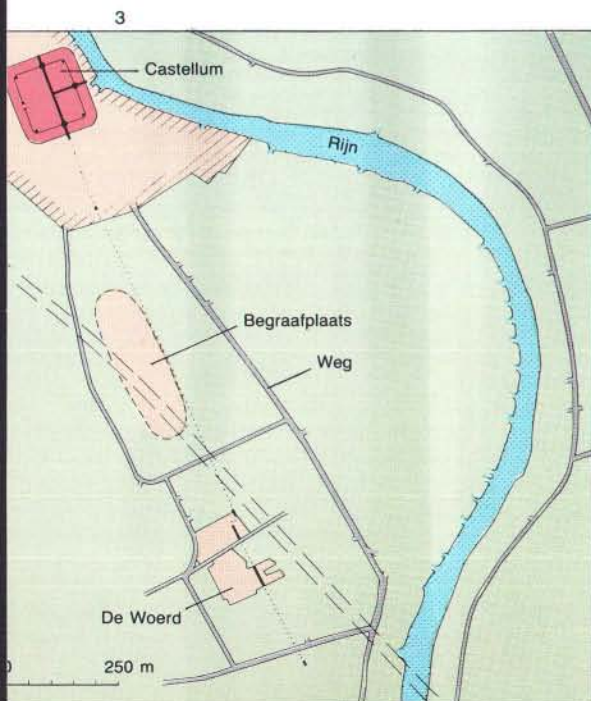
Het castellum van Valkenburg is wel het best onderzochte in Nederland. Uit de opgravingen in de dorpsheuvel van Valkenburg is bekend dat het fort tussen het tweede kwart van de eerste eeuw en het eind van de vierde eeuw zeker zesmaal is verwoest of afgebroken en telkens weer is herbouwd. Het bouwschema was echter steeds hetzelfde: een rechthoekig terrein van circa 150 x 170 m, met afgeronde hoeken, waaromheen een aarden wal met houten palissade en drie grachten ter verdediging waren aangelegd. Op de hoeken en op regelmatige afstanden langs de zijden werd de wal versterkt door torens. In het midden van de korte zijden waren, bij een onderbreking in de grachtengordel, versterkte poorten aangelegd, waardoorheen de weg het fort binnenkwam en weer verliet. In de lange zijde die naar het front, de Rijn, wees, was eveneens een poort

gebouwd. In het kamp stonden het stafgebouw (*principia*), de commandantswoning (*praetorium*), barakken voor officieren en manschappen, werkplaatsen en mogelijk ook een onderkomen voor zieken.

Vorm en grootte van de barakken weerspiegelen voor een deel de samenstelling van de hulp troepen die in het castellum werden gelegerd. Het oudste fort moet zijn gebouwd voor een afdeling met 320 infanteristen en 64 cavalieristen. Zij hebben, getuige inscripties, waarschijnlijk behoord tot de cohors III Gallorum equitata uit Gallië. Later was er waarschijnlijk een halve *ala* gelegerd, dat wil zeggen een afdeling ruitery van circa 255 cavalieristen. Na de opstand van de Bataven in 69 n. Chr. werd het kamp ingericht voor pak-weg 500 infanteristen en 130 huzaren die hebben behoord tot het vierde Thracische ruitercorps.

Vicus

Dat met het vignet op de kaart uitsluitend dit fort werd bedoeld, is onwaarschijnlijk. Het castellum van Valkenburg verschilt daarvoor te weinig van de andere forten in de Rijndelta.



3. Deze kaart geeft een overzicht van het opgravingsgebied bij Valkenburg. Bovenin zien we het castellum onder de bebouwing van het dorp. Verder

zuidelijk ligt het grafveld en de nederzetting op het Marktveld en het terrein de Woerd. Deze werden door een Romeinse weg met elkaar verbonden.

4. Eén van de opgravingsputten. Te zien zijn houten beschoeiingen en plankieren op de kade die dienden om de oever te

verstevenigen. Doordat modder aanslibde was het nodig om om de zoveel jaar een nieuwe beschoeiing aan te leggen.

5. Romeinen plachten hun doden te cremëren. Verkoelde balken waartussen

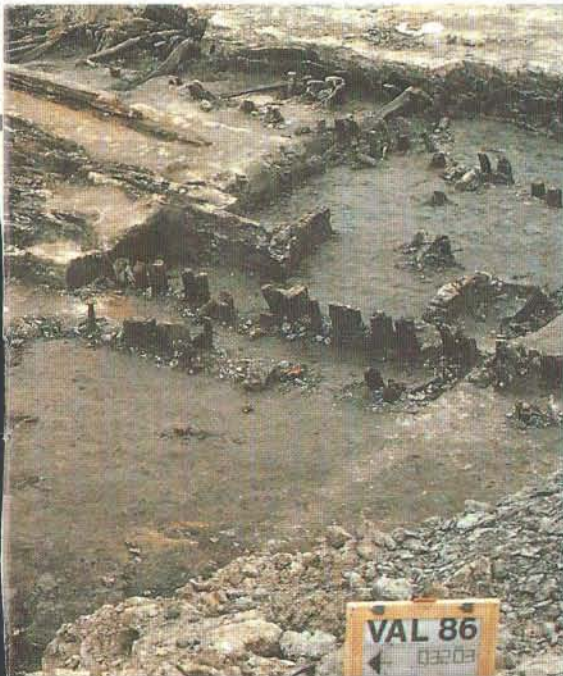
verbrande botten lagen, markeren de verbrandingsplaatsen.



5

Vlakbij het castellum lag, evenals bij andere castella, een *vicus*, een kampdorp dat op militair terrein lag, maar werd bewoond door niet-militairen. Daar waren allerlei bedrijfjes gevestigd waarvoor in het fort zelf geen plaats was: winkels, werkplaatsen, slachterijen, leerlooierijen, kroegen, bordelen, badhuizen en tempels. Naast handelaren en ambachtslieden woonden ook de concubines van de soldaten met hun kinderen in deze nederzetting. Omdat hier geen systematische opgravingen zijn verricht, weten we niet precies hoe dit kampdorp er uitzag. Op grond van het gevonden aardewerk lijkt hier de bewoning pas na het jaar 70 te beginnen, waardoor het niet zo waarschijnlijk is dat met de term *praetorium* dit kampdorp werd aangeduid.

Valkenburg onderscheidt zich van andere castella in Nederland door de aanwezigheid van een tweede *vicus*, op zo'n 1200 m ten zuiden van het fort. In 1972 werd op het nabij gelegen terrein De Woerd een groot onderzoek uitgevoerd, dat een tot dijk opgehoogde weg aan het licht bracht. Deze weg liep van het castellum bij Valkenburg naar Matilone, een castellum aan de oostkant van Leiden. Achter



6



6. Opgraven is een zeer secure bezigheid. Grondlagen gevormd in de bedding van een zijrivier van de Rijn, worden hier nauw-

keurig in kaart gebracht. Om bij de lagen te komen waar men vondsten mag verwachten, is veel zwaarder gereedschap nodig.

deze dijk lag een verhoogd plateau dat waarschijnlijk dienst deed als werf voor de opslag van goederen die per schip werden aangevoerd. De schepen meerden af aan de oever van de Rijn of in een zijgeul die op deze plaats in de hoofdstroom uitmondde. Dit deel van de nederzetting moet zijn opgericht tussen 50 en 60.

In de tweede helft van de tweede eeuw werd dit plateau in zuidelijke richting uitgebreid en volgebouwd met rechthoekige huizen die met hun smalle zijde naar de weg waren gericht. Aangezien hier geen restanten van stallen gevonden zijn en ook weinig slachtafval in de afvalkuilen, wordt aangenomen dat in de huizen ambachtslieden, winkeliers of handelaren woonden. Na 230 wordt De Woerd niet meer bewoond. Vaak is gesuggereerd dat het praetorium op het terrein van De Woerd heeft gelegen, maar sporen van een gebouw dat op een staatshotel zou kunnen duiden, zijn er niet opgegraven.

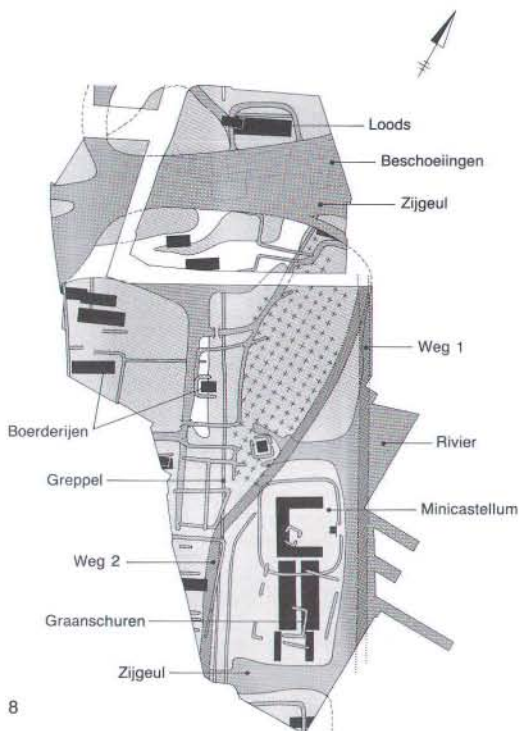
Het Marktveld

Het feit dat De Woerd niet volledig is opgegraven, is van invloed op de interpretatie van de vondsten. Dit is duidelijk geworden na het archeologisch onderzoek op het Marktveld, een terrein tussen De Woerd en het castellum (afb. 8). Op de oeverwal langs de Rijn, die hier op twee plaatsen werd doorsneden door zijrivieren, werden de resten van woonhuizen aangetroffen en langs de Rijn liep een weg van het castellum naar De Woerd.

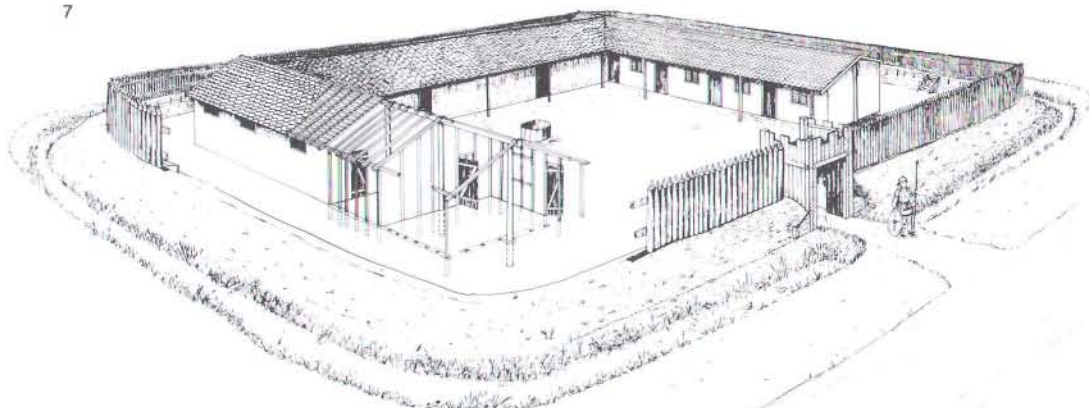
7. Op het terrein Marktveld zijn de restanten van een vrij groot U-vormig gebouw gevonden met een waterput op de binnenplaats en een omheining. Vermoedelijk is dit een wachtpost langs de weg geweest. Op basis van de grondsporen en parallelle vondsten elders is deze reconstructie gemaakt.

8. Overzicht van het

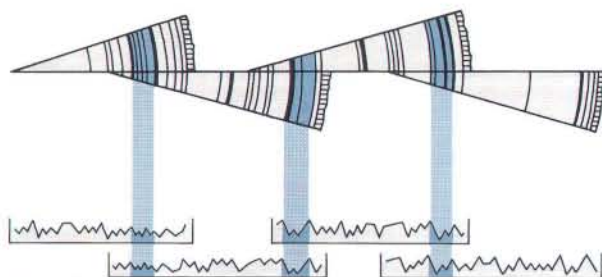
Marktveld. Buiten het opvallende U-vormige gebouw hebben hier nog veel andere gebouwen gestaan, zij het niet allemaal tegelijkertijd. De twee rechthoekige graanpakhuizen vlak onder het U-vormige gebouw moeten bij de aanleg van de laatste al weg zijn geweest. De tweede weg daarentegen is weer jonger.



7



Dendrochronologie



I-1. Het principe van de dendrochronologie. De jaarringpatronen van opgegraven bomen worden voor de datering vergeleken met bekende standaardcurven.

I-1

In gematigde klimaatzones vormen bomen in principe elk jaar een nieuwe jaarring. De breedte van deze ringen is in hoge mate afhankelijk van neerslag en temperatuur in dat betreffende jaar. De dendrochronologische dateringsmethode is gebaseerd op de aanname dat bomen die tegelijkertijd en onder dezelfde klimaatomstandigheden groeien een met elkaar overeenkomend patroon van smalle en brede jaar-ringen zullen vormen. Door jaarringpatronen van in het heden en reeds lang geleden geveld bomen aan elkaar te koppelen via overlappende begin- en eindpatronen, ontstonden lange jaarringsequenties, die leiden tot de *standaardcurven*. De sequenties in de jaarringen staan voor opeenvolgende kalenderjaren.

Om een stuk hout van onbekende ouderdom te kunnen dateren, worden de jaarringbreedtes van binnen naar buiten opgemeten. De resulterende grafiek van de opeenvolgende brede en smalle ringen wordt vervolgens langs een of meerdere standaardcurven geschoven. Dit zijn middelcurven, waarin veel boomcurven uit dezelfde periode, waarvan de

datering vaststaat, met elkaar zijn uitgemiddeld. Met statistische methoden wordt voorts bepaald of en op welk traject er een significante correlaties tussen beide curven bestaan. Wanneer zo'n correlatie optreedt, geeft het jaartal van de standaardcurve waarop de laatstgemeten ring van het te dateren stuk hout valt, de datering. Alleen in het geval dat de laatste groeiring aanwezig is, kan de exacte veldatum van de boom worden bepaald. In andere gevallen wordt een datum verkregen die een vroegere kap uitsluit.

Hoewel meerdere boomsoorten gebruikt kunnen worden voor jaarringanalyse, wordt in Noordwest-Europa voor archeologisch dateringsonderzoek voornamelijk gewerkt met de eik. Eikehout is namelijk al van oudsher voor zware en duurzame constructies gebruikt en vertoont bovendien in het algemeen een duidelijk leesbaar en lang jaarringpatroon. In Nederland gebruikt men als vergelijkingsmateriaal voornamelijk Westduitse standaardcurven, maar de ontwikkeling van regionale Nederlandse curven is in volle gang.

INTERMEZZO I

Op precies 200 Romeinse voeten (60 m) landinwaarts van de weg was parallel eraan een greppel gegraven. De zone tussen de weg en de greppel was klaarblijkelijk militair terrein. Op de strook grond ten westen van deze verkavelingssloot zijn boerderijen gevonden die grotendeels naar inheemse traditie waren gebouwd en dus waarschijnlijk bewoond werden door burgers.

Ten noorden van de noordelijkste zijgeul stond een militair gebouw dat met zijn front was gericht op de geul. Dit is mogelijk een loods geweest. De oever ervóór was verstevigd met een beschoeiing die in de loop van de tweede eeuw, als gevolg van aanslibbing, steeds op-

nieuw moest worden verlegd. Waarschijnlijk kan hieruit worden afgeleid dat op deze plek schepen afmeerden om te worden geladen en gelost.

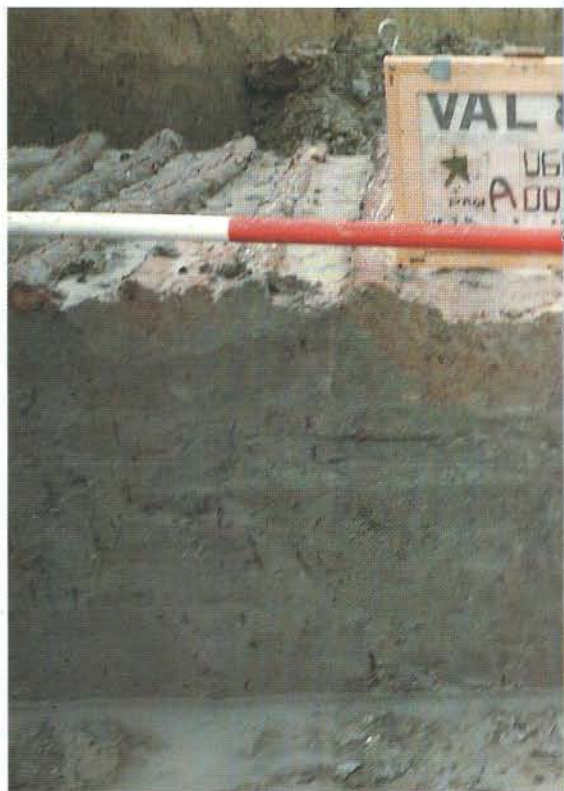
Op de andere oever stond nog een gebouw waarvan we de functie niet kennen en ten zuiden hiervan strekte zich een grafveld uit. Oorspronkelijk werd dit aan de oostzijde begrensd door de eerder genoemde weg. Door erosie van de Rijnsoever is echter een deel van de weg en het grafveld weggespoeld, zodat een tweede weg moest worden aangelegd. Deze nieuwe weg takte ten zuiden van de zijgeul van de oude weg af. De plaats van deze splitsing is exact bekend (afb. 11).

9. Op deze foto zien we duidelijk de horizontaal neergelegde stammetjes

10. Een lengtedoorsnede van de weg toont een verticale paal en de vele dunne stammen die overigens niet het wegdek vormden, maar dienden als versteviging van de ondergrond.

die onder het wegdek van de Romeinse weg lagen.

De gele verkleuringen die vlak aan het oppervlak onder het bord te zien zijn, zijn het gevolg van houtrot. Blijkbaar kon daar lucht tot in de ondergrond doordringen.



10



9

Ten zuiden van het grafveld lag een U-vormig gebouw dat een binnenplaats met een waterput omsloot. Rondom het gebouw liep een gracht, waarbinnen waarschijnlijk een aarden wal met een palissade lag.

Hoewel de parallel met het vignet op de Peutingerkaart zich opdringt, moet dit gebouw worden opgevat als een minicastellum dat als extra wachtpost langs de oudste weg dienst deed (afb. 7). De bij dit gebouw aangetroffen vondsten dateren het complex in de laatste kwart van de eerste eeuw en het begin van de tweede eeuw. Deze wachtpost werd blijkbaar gebouwd nadat de opstand van de Bataven in 69 was neergeslagen. Ook dit gebouw raakte ten gevolge van de erosie buiten gebruik, aangezien het tracé van de tweede weg dwars door de noordwesthoek van de dichtgespoelde gracht sneed.

De gracht was op zijn beurt gegraven door de resten van twee graanpakhuizen (*horrea*) direct ten zuiden van de wachtpost. Deze waren

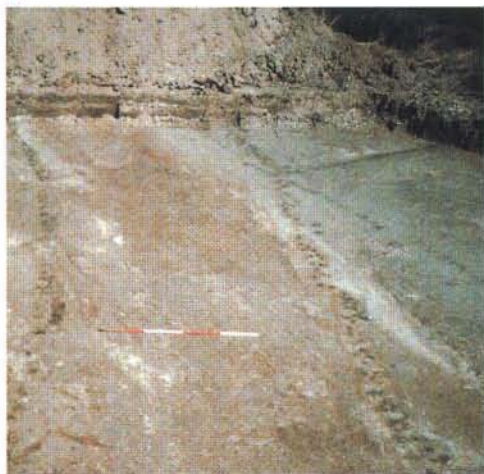
30 x 9 m groot en konden voldoende graan bevatten om een jaar lang minstens 1000 soldaten aan hun dagelijkse rantsoen te helpen. Het is duidelijk dat dit graan niet voor de soldaten in het castellum bestemd was en dat de beide horrea dienst deden als distributiecentrum van voedsel voor de andere forten langs de grens. De erin opgeslagen tarwe en linzen waren uit Zuid-Europa of Gallië ingevoerd.

Ten zuiden van deze zijtak lag nog een gebouw, waarvan de aard echter nog niet kon worden vastgesteld. Deze zuidelijke tak is aan het einde van de eerste eeuw dichtgeslibd. De tweede Romeinse weg doorsnijdt namelijk de opvulling van de bedding van deze geul en is daarmee jonger dan die zijtak van de Rijn.

De beide wegen op het Marktveld vormden een verbindend element tussen de verschillende militaire gebouwen en het grafveld. Zij bepaalden de ruimtelijke indeling op de oeverwal. Een absolute datering van beide wegen was dan ook van essentieel belang.



11



11. De Romeinse wegen lagen op dijken, aangelegd tussen verticaal in de grond geslagen palen. Vooral deze verticale palen maken het gemakkelijk

om het verloop van de wegen te volgen. Deze foto is gemaakt op de plaats waar beide wegen splitsen. De rood-witte stok in het midden is 2 m lang.

De oudste weg

Met behulp van de *dendrochronologische dateringsmethode* (Intermezzo I) is men erin geslaagd exact vast te stellen wanneer de eiken die nodig waren voor de aanleg van de weg, gekapt zijn. In de wintermaanden, tussen november 39 en maart 40, moeten de soldaten in de buurt van Valkenburg er een groot aantal hebben geveld.

Aangezien het spinthout van de gevelde eiken geen krimp- of spijtsoren vertoont, moeten de palen kort na het vellen de grond in zijn gegaan. De aanleg heeft dus op zijn laatst plaatsgevonden in het late voorjaar of de vroege zomer van 40 n. Chr. Het lijkt heel aannemelijk dat de aanleg van de eerste weg samenhangt met de bouw van het castellum. De datering 39/40 die op grond van munten en aardewerk tot stand was gekomen, werd door de dendrochronologische methode bevestigd. Men kan dus stellen dat de gebouwen in de militaire strook van het Marktveld, waarvan de ligging bepaald lijkt te zijn door de aanwezigheid van de weg, van na 39 moeten zijn.

Gezien de geringe diameter van de in hun geheel gebruikte stammen en de aanwezigheid van sporen van afgekapte takken, kunnen de bomen niet erg hoog zijn geweest. De soms zeer wijde jaarringen wijzen op een lichte, vochtige standplaats. Deze observaties leiden tot de conclusie dat de eiken palen uit de nabije omgeving van Valkenburg, hetzij van de oeverwallen, hetzij van de strandwallen in het westen afkomstig zijn geweest.

In de liggers in de weg zijn nog andere houtsoorten gebruikt, die typerend zijn voor het vochtige milieu dat bijvoorbeeld op een oeverwal wordt aangetroffen: els, Spaanse aak, es, iep, hazelaar, wilde kers en Gelderse roos. Het lijkt erop dat men bij de aanleg van deze weg alles wat er aan hout voorhanden was, heeft gebruikt.

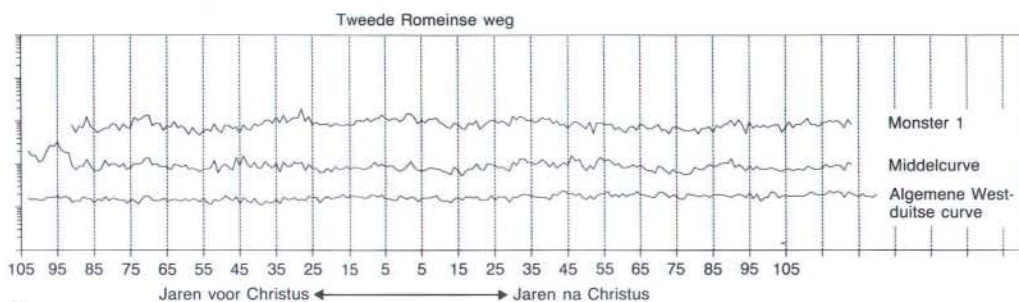
De tweede weg

De situatie op de Rijnsoever, zo vlak bij de monding van de rivier, bleek niet erg stabiel. Door erosie van de oever werd een deel van de weg weggespoeld. Men was genoodzaakt om 60 m landinwaarts een nieuwe weg aan te leggen. Het dendrochronologisch onderzoek van het gebruikte constructiehout wees uit dat het

afkomstig was van bomen die in de winter van 123 op 124 zijn gekapt, zodat de aanleg van de weg in het voorjaar of de vroege zomer van 124 moet zijn begonnen. De oudste weg is dus waarschijnlijk in het najaar van 123 of vlak daarvoor weggespoeld; niet veel eerder, want goede verbindingswegen tussen de grensforten waren van cruciaal belang.

Voor de palen langs de weg zijn stammen met een diameter tussen de 25 en 50 cm gebruikt, overlans in vier of vijf delen gespleten. Aanzetten voor takken zijn niet geconsta-

teerd. In tegenstelling tot het hout van de oudste weg lijken de palen van de tweede weg uit hoogopstaande, dichte loofbossen te komen. Hun jaarringpatroon is veel fijner en vertoont veel meer ringen. De hoogste correlatiewaarden van de Valkenburgse curve bestonden met curves uit de regio Westerwald-Sauerland en met die langs de stroomgebieden van Rijn-Main en Saar-Moezel. Hoogstwaarschijnlijk hebben de Romeinen dit hout hiervandaan geïmporteerd. Klaarblijkelijk was er in de omgeving van Valkenburg onvoldoende bouw hout



12. De relatie van het jaar-ringpatroon van een houtmonster met de middelcurve en de algemene West-duitse curve. In de middelcurve zijn de jaar-ring-

breedtes van correlerende curves gemiddeld.

13 en 14. Tot de in Valkenburg gevonden gebruiksvoorwerpen behoren een

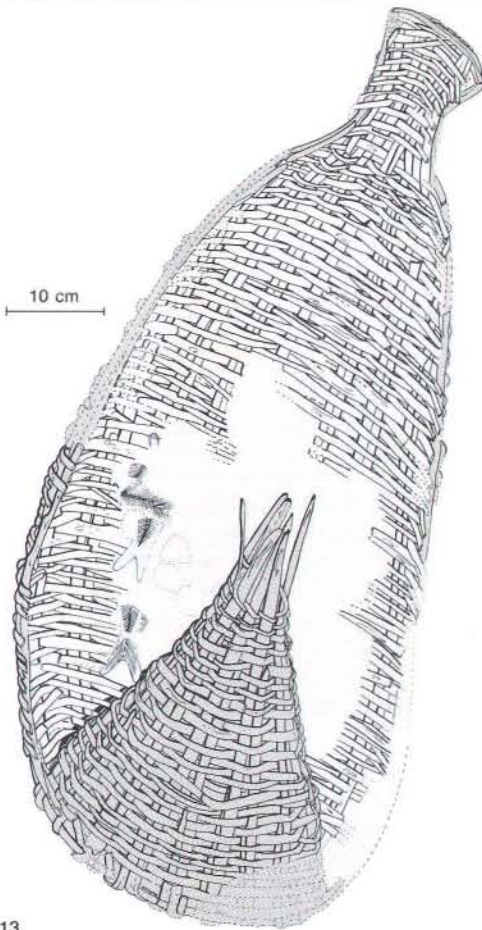
fuik (13) en een houten deksel (14). Opvallend is dat in de fuik de resten van aasvissen gevonden zijn, zodat vermoedelijk op aal werd gevisst.

— De constructie van de Romeinse weg —

Voor de tweede Romeinse weg heeft men op 4,5 m afstand van elkaar twee rijen van dicht op elkaar staande eiken palen tot 2,5 m in de zware klei geheid. Het lijkt er sterk op dat de strook grond tussen de rijen palen flink was opgehoogd met aarde en de rijstrook op dit aardlichaam heeft gelegen. Tegen de buitenzijde van de rijen palen was aan weerszijden een talud opgeworpen dat eindigde in een berm-sloot, waarvan de binnenoevers waren versterkt met een beschoeiing van planken achter verticaal ingeslagen paaltjes. Deze beschoeiingen, het talud en de rijen palen hielden de grond van dit dijkvormige lichaam op zijn plaats. In de berm-sloten werden veel grind en zeeschelpen aangetroffen, die langs het talud van het wegdek naar beneden waren gerold of gespoeld.

Zware dubbele palen die om de drie meter langs de buitenkant van de rijen eiken palen waren ingeslagen, suggereren dat de beide rijen onderling waren verbonden met trekstangen die ervoor moesten zorgen dat door de druk van het aardlichaam de palenrijen niet naar buiten zouden worden geperst. Deze trekstangen zijn echter niet bewaard gebleven.

Van de oudste weg is als gevolg van erosie nog minder over, maar rijen verticaal in de grond geslagen palen markeren de loop van de rijstrook. Plaatselijk zijn delen van het weglichaam en van het talud naast de weg terechtgekomen op een laag dicht aaneengesloten stammetjes dwars op de rijrichting. Deze laag hout moest klaarblijkelijk dienen als versterking van de slappe ondergrond.



13

14



voor een dergelijke constructie te vinden.

Uit de energie die in de aanleg van de weg is gestoken, blijkt het grote belang dat de Romeinen aan goed begaanbare wegen hechtten. Ze waren allereerst bedoeld om snelle troepenbewegingen en militaire goederentransporten mogelijk te maken. In verband hiermee was het een vereiste dat ze te allen tijde begaanbaar bleven. Het blijkt voorts dat de Romeinen bij de constructie van deze wegen geen standaard-model volgden, maar pragmatisch te werk gingen en zich aan de terreinomstandigheden aanpasten. De aanleg van de tweede weg toont aan dat men zich in een kort tijdsbestek wist te verzekeren van kwalitatief goed bouwhout, dat in indrukwekkende hoeveelheden over grote afstand werd aangevoerd.

De datering van de oudste weg op 39 n. Chr. lijkt de discussie over de stichtingsdatum van het fort voorlopig te hebben beslist. De discussie over de aard van de bewoning rondom Valkenburg in de Romeinse tijd zal echter nog lange tijd blijven bestaan. De hypothese dat Praetorium Agrippinae een algemene verzorgende functie heeft vervuld, werd bij het onderzoek op het Marktveld verder ondersteund door de aangetroffen graanschuren en de loods. De aanwezigheid van graanschuren uit de tweede helft van de vierde eeuw geeft aan dat toen ook het fort een rol in deze verzorgende functie heeft vervuld.

Literatuur

- Baillie MGL. *Treering Dating and Archaeology*. London, Canberra: Coornhelm, 1982.
- Bult EJ, Hallewas DP (red.). *Graven bij Valkenburg I en II. Het archeologische onderzoek in 1985/1986*. Delft: Eburon, 1986/1987.
- Eckstein D. e.a. *Dendrochronological dating, Handbooks for archaeologists nr 2*. Straatsburg: European Science Foundation, 1984.
- Es WA van. *De Romeinen in Nederland*. Haarlem: Fibula van Dishoeck, 1981.
- Weerd MD de. The date of Valkenburg I reconsidered: the reduction of a multiple choice question. In: Beek BL van, Brandt RW, Groenman-van Waateringe W (red.). *Ex Horreo*, pag. 255-289. Amsterdam: A.E. van Giffeninstituut, 1977.

Bronvermelding illustraties

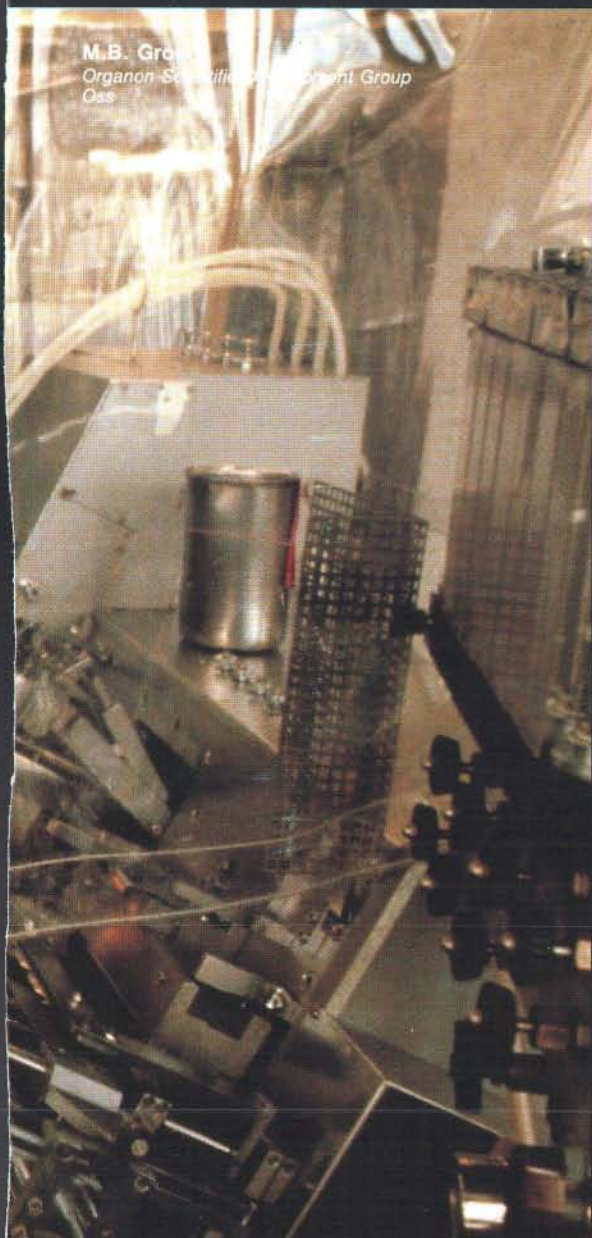
Alle illustraties zijn afkomstig van de auteurs.

STEROÏ



D E N

*sleutelen
aan een skelet*



Ongeveer zes procent van de geneesmiddelen zijn preparaten op basis van steroïden. Die bestaan uit molekulen met een gemeenschappelijk koolstofskelet van drie zesringen en een vijftring die op een kenmerkende manier aan elkaar gebonden zijn. De toepassing als geneesmiddel berust meestal op hun hormonale activiteit. Veel hormonen, denk vooral aan de geslachtshormonen, zijn steroïden. Speurwerk bracht aan het licht dat het steroïdskelet de basis is voor allerlei biologisch actieve stoffen die in planten, dieren en bacteriën een grote rol spelen. De steroïdgeneesmiddelen maakt men op basis van plantaardige en dierlijke uitgangsstoffen, maar ook totaal-synthese komt voor. Soms schakelt men micro-organismen in, die bepaalde omzettingen kunnen verrichten waar de organisch-chemicus niet toe in staat is.

Steroïdgeneesmiddelen zijn meestal werkzaam als hormoon en daardoor al in lage concentratie actief. Bij de verwerking van deze geneesmiddelen, zoals hier in een ampulenvulmachine, moet ongewenst contact worden uitgesloten, omdat anders de werknemers in de fabriek een ongewenste behandeling ondergaan. Met de vlammetjes die op de foto zichtbaar zijn brandt men de ampullen dicht.

De bekendste steroïden in het geneesmiddelenpakket zijn ongetwijfeld de hormonen die in de anticonceptiepill worden toegepast, maar ook de ontstekings- en allergieremmende corticosteroïden en vitamine D zijn welbekend.

De naam *steroïden* is historisch ontstaan. In de vorige eeuw vonden onderzoekers vetachtige stoffen in dierlijke weefsels en in planten die, in tegenstelling tot echte vetten, geen esters bleken te zijn, maar secundaire alcoholen. Dat wil zeggen dat een hydroxylgroep gebonden is aan een koolstofatoom waar nog twee andere koolstofatomen aan gebonden zijn. Van het karakteristieke skelet met de vier tegen elkaar liggende ringverbindingen had men toen nog geen weet. Wel kon men met testjes in de reageerbuis onderscheid maken tussen stoffen met verschillende eigenschappen. Pas in het begin van deze eeuw kon men de eigenschappen ook op structuurformules terugleiden. De nieuw ontdekte vetachtige stoffen waren niet als andere vetten bruikbaar voor de zeepproductie, maar bleken in zuivere vorm goed te kristalliseren. Ze kregen daarom de naam *sterolen*, van het Griekse woord *stereos*, wat *vast* betekent.

Rond 1930 werd duidelijk dat sterolen deel uitmaken van een veel grotere groep stoffen, die wijdverbreid in het planten- en dierenrijk voorkomt. Deze stoffen leken qua moleculaire structuur op sterolen en men noemde ze daarom steroïden. Toen men eenmaal inzicht had in de moleculaire structuur, bleken de overeenkomsten te bestaan in de drie cyclohexaanringen en de cyclopentaaanring die steeds op dezelfde manier aan elkaar zijn gebonden (afb. 2). De 17 koolstofatomen in dit steroïdskelet worden volgens een vast patroon met cijfers genummerd, de vier ringen worden met hoofdletters aangeduid.

Aan het steroïdskelet zitten meestal één of meer methylgroepen, evenals één of meer andere functionele groepen zoals aldehyd-, amino-, carboxyl- of ethergroepen. Ook langere of kortere koolwaterstofstaarten dragen bij aan de enorme variëteit aan steroïden die inmiddels uit de natuur of het laboratorium bekend zijn. In de ringen zijn soms dubbele bindingen aanwezig, terwijl er ook variaties in de ruimtelijke bouw kunnen optreden. Wie de structuren in dit artikel bestudeert, zal snel zien dat er nogal wat *asymmetrische koolstofatomen* in steroïden voorkomen: ieder kool-

stofatoom waar vier verschillende groepen aan gebonden zijn is een asymmetrisch centrum. Eén verbinding kan dus vele stereo-isomeren hebben. Het is evenwel niet zo dat die ook allemaal in de natuur voorkomen, wel zijn ze vaak synthetisch bereid (afb. 3).

De sterolen, waar de steroïden zoals we net zagen hun naam aan te danken hebben, zijn de groep met meest voorkomende steroïden. Naast de hydroxylgroep aan koolstofatoom 3 is voor hen karakteristiek dat ze een minstens zeven koolstofatomen lange alkylketen aan koolstof nummer 17 bezitten. De sterolen zijn te vinden in de celmembranen van planten en dieren, inclusief de primitieve vormen daar-

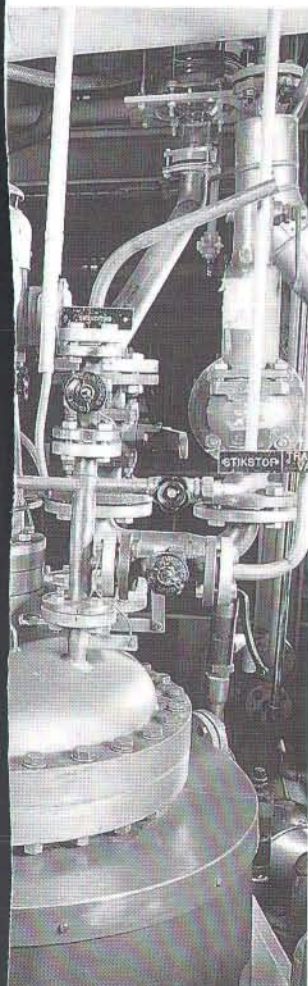


van, als sponzen en schimmels. Het bekendste voorbeeld is waarschijnlijk cholesterol (afb. 4), dat zijn naam dankt aan het voorkomen in galstenen; het Griekse woord voor *gal* is *chole*. Verschillende menselijke en dierlijke organen gebruiken cholesterol voor de biosynthese van steroïdhormonen.

Een andere grote groep steroïden zijn de *sapogeninen* (afb. 5), zo genoemd vanwege de zeepachtige eigenschappen. Vroeger paste men sapogeninehoudende planten toe als natuurlijke zeep; het zeepkruid (*Saponaria officinalis*) dankt er zijn naam aan. Sapogeninen zijn van groot belang gebleken voor de organisch-chemische synthese van steroïdhormonen.

Kennis van natuurproducten, die van generatie op generatie werd doorgegeven, leidde er in de loop van de eeuwen toe dat voor veel steroïden al een geschikte toepassing was gevonden. Vanouds zijn plantenextracten, waarvan nu is gebleken dat ze een steroïde als actief bestanddeel hebben, in de volksgeneeskunde gebruikt. Een aantal vinden daar tegenwoordig nog toepassing, zoals ginsengpreparaten maar er zijn veel meer voorbeelden. Sommige worden ook in de reguliere geneeskunde gebruikt, waaronder extracten van *Digitalis* (vingerhoedskruid).

Het grootschalig medisch gebruik van steroïden dateert echter van de laatste vijftig jaar



1. In de farmaceutische fabriek vindt steroïdsynthese vaak plaats op betrekkelijk kleine schaal.

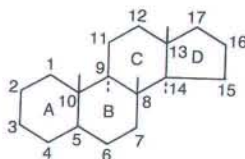
2. Het steroïdeskelet met de nummering van de koolstofatomen. De vier ringen worden met hoofdletters aangegeven.

3. De structuur van natuurlijk voorkomend oestron. De vier asymmetrische koolstofatomen zijn met sterretjes aangegeven. Aangezien rond ieder asymmetrisch koolstofatoom twee oriëntaties kunnen bestaan, kent dit molecuul in totaal 16 stereo-isomeren die ook allemaal synthetisch gemaakt zijn. Het merendeel van de natuurlijk voorkomende steroïden lijkt stereochemisch op het hier afgebeelde oestron.

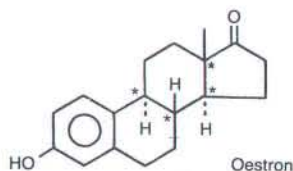
4. Cholesterol is een typisch voorbeeld van een stof met een sterolskelet. Kenmerkend is vooral de alkylketen aan koolstofatoom 17. Ook de 3-hydroxylgroep behoort tot de kenmerken. Cholesterol is bij mens en dier de grondstof voor de synthese van de steroïdhormonen.

5. Diosgenine is een belangrijke vertegenwoordiger van de sapogeninen. Ze wijken af van de steroïden door de twee extra ringen die aan het steroidskelet op de koolstofatomen 16 en 17 vastzitten.

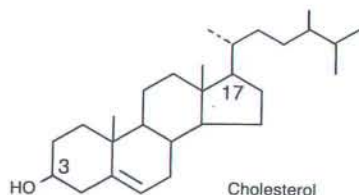
2



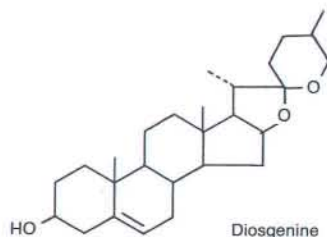
3



4



5



Diosgenine

Tot 1975 was diosgenine de belangrijkste uitgangsstof voor de industriële produktie van steroïden. Ongeveer tweederde van de totale produktie was gebaseerd op deze grondstof. Daaraan kwam door handelspolitieke ingrepen van de Mexicaanse overheid een eind.

De rijkste bronnen voor diosgenine waren altijd de wortelknollen van een aantal Mexicaanse *Dioscorea*-soorten. *Dioscorea* is een plantengeslacht in de familie Dioscoreaceae waartoe ongeveer 600 soorten, voornamelijk klimplanten, behoren. Ze groeien in de warme vochtige wouden op de berghellingen

van Mexico, maar ook in China en India komen *Dioscorea*-soorten voor en ze werden er ook wel gewonnen. Een aantal soorten hebben eetbare wortels, de zogenaamde *yamswortels*. Diosgenine komt in de wortels voor als het in water oplosbare trisacharide *dioscine*.

In Mexico groeide de diosgenineproduktie uit tot een bloeiende industrie. Het opgraven en inzamelen van de knollen was een nevenactiviteit voor de plaatselijke, van de landbouw levende bevolking. In het begin van de jaren zeventig ging de Mexicaanse overheid zich bemoeien met de inzameling van diosco-

I-1 en 2. Het verzamelen van *Dioscorea*wortels is voor Mexicaanse boeren een bijverdienste. Uit de wortels wint de industrie diosgenine, een goede uitgangsstof voor een aantal als geneesmiddel belangrijke steroïden. Diosgenine raakte uit de gratie toen de Mexicaanse overheid de verwerking nationaliseerde, waardoor de prijzen omhoog schoten.

I-3. Een Mexicaanse kunstenaar zette de *dioscorea* in het centrum van een tafereel dat kleinschalige landbouw laat zien.



I-1



I-2

INTERMEZZO I

en is pas begonnen na de isolatie en de structuuropheldering van de steroïden die in het menselijk lichaam een belangrijke rol spelen. Bij het zoeken naar effectievere geneesmiddelen en door de concurrentie tussen de farmaceutische concerns ontstond de behoefte aan geschikte syntheses waarmee varianten van de natuurlijke steroïdhormonen konden worden gemaakt. In de loop der jaren zijn in diverse laboratoria waarschijnlijk enkele honderdduizenden steroïden gesynthetiseerd. Slechts weinige daarvan zijn commercieel of farmaceutisch gezien van belang, maar er bestaan tegenwoordig verschillende syntheseroutes waarlangs steroïden op grote schaal en economisch verantwoord zijn te produceren.

Steroïden als geneesmiddel

De steroïden die in de geneeskunde worden toegepast zijn onder te verdelen in vier groepen: de geslachtshormonen, de bijnierschors-hormonen of *corticosteroïden*, de hormoonantagonisten en een kleine restgroep, waartoe we bijvoorbeeld vitamine D en de digitalispreparaten rekenen. Vooral de geslachts- en bijnierschors-hormonen en de biologisch verwante verbindingen worden veel in de geneeskunde gebruikt. De ontdekking van de ontstekingsremmende (anti-inflammatoire) werking van cortison, onder andere bij reuma, en de ontwikkeling van orale voorbehoedmiddelen (anticonceptie) waren belangrijke doorbraken.

reawortels, wat uiteindelijk resulteerde in nationalisatie van de industrie. Dit dreef de prijs enorm op. Kostte een kilo diosgenine in 1970 nog tien dollar, zes jaar later was de prijs vertienvoudigd. Door deze 'diosgeninecrisis' kwam het zoeken naar alternatieve grondstoffen en syntheseroutes in een stroomversnelling. De alternatieven namen in hoog tempo een groot gedeelte van de produktie over en waren zo succesvol dat diosgenine voor een belangrijke groep steroïden als grondstof heeft afgedaan, hoewel de prijs ervan inmiddels weer tot het niveau van voor de crisis is gedaald.



I-3

Geslachtshormonen

De natuurlijke geslachtshormonen als testosteron, oestradiol (afb. 6) en progesteron worden maar weinig voor medicinale doeleinden gebruikt. Deze stoffen zijn na orale toediening namelijk nauwelijks actief, omdat ze snel door de lever worden afgebroken. Door veranderingen in de moleculaire structuur is men er echter in geslaagd steroïdhormonen te synthetiseren die een passage van het maag-darmkanaal doorstaan, worden opgenomen in de bloedbaan en in de lever niet meteen hun activiteit verliezen (afb. 7).

Patiënten met een tekort aan geslachtshormonen krijgen ze toegediend; een overproduktie van geslachtshormonen, of meer algemeen, de nadelige effecten van deze hormonen, kunnen worden bestreden met *hormoonantagonisten*, synthetische stoffen die de werking van het hormoon belemmeren. De grootste toepassing van geslachtshormonen is echter als hormonale anticonceptie in de pil. De pil is een combinatiepreparaat van een oraal actief oestrogeen, met een progestatieve (progesteronachtige) stof. Ook wordt soms een pil, de zogenaamde *minipil*, toegepast die alleen een progestatieve stof bevat. De werking van de pil berust voor een groot deel, maar zeker niet uitsluitend, op de onderdrukking van de ovulatie onder invloed van de progestatieve component. Daarvan zijn in de loop der tijd veel varianten ontwikkeld, waarbij is gestreefd naar een hoge activiteit met weinig bijwerkingen (afb. 7).

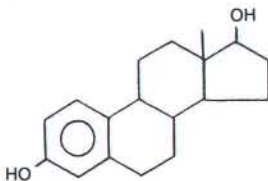
6. Oestradiol is een natuurlijk geslachtshormoon, dat verwerkt in een pil, doorgeslikt en in de bloedbaan niet meer actief zal zijn omdat het in de lever

snel wordt afgebroken. Daarom zijn er synthetische varianten ontwikkeld die wel dezelfde werking hebben, maar veel minder snel in het lichaam worden afgebroken.

7. Progesteron en dydrogesteron hebben allebei een progestatieve werking. Het voornaamste verschil is de verandering van de symmetrie rond koolstofatoom 9 en 10,

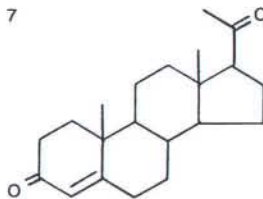
waardoor het dydrogesteronmolekuul minder vlak is dan bij steroïden gebruikelijk en daardoor trager wordt afgebroken dan zijn natuurlijk voorkomende evenknie progesteron.

6

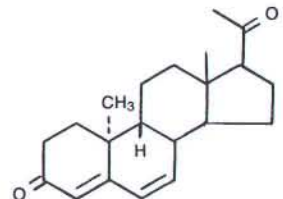


Oestradiol

7



Progesteron



Dydrogesteron

De mannelijke geslachtshormonen, of androgene steroïden veroorzaken een heel scala aan fysiologische activiteiten, waaronder bevordering van de spiergroei door betere benutting van eiwit uit voedsel. Men is er in geslaagd synthetische varianten te ontwikkelen waarbij die zogenaamde *anabole werking* sterk is toegenomen ten opzichte van andere, veelal ongewenste androgene activiteiten. De anabole steroïden zijn ondermeer waardevol bij het herstel van verzwakte patiënten. Misbruik van anabolica in de sport en het omstreden gebruik in de veeteelt heeft deze stoffen echter een dubieuze reputatie verschaft.

Antagonisten van geslachtshormonen, ik noemde ze hierboven al even, worden ook toegediend aan mensen met hormoongevoelige borst- of prostaatumoren. Sommige tumorcellen groeien namelijk alleen als bepaalde hormonen aanwezig zijn. Wanneer de werking van deze hormonen met antagonist wordt tenietgedaan, dan stopt de celwoekering.

Bijnierschors hormonen

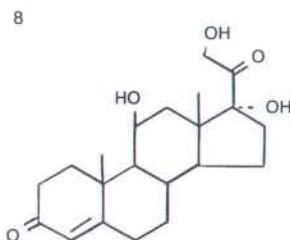
De *corticosteroïden* danken hun naam aan de cortex of bijnierschors, waar ze worden ge-

terwijl ze het lichaam ertoe aanzetten water en natriumionen juist vast te houden. Ze werken daardoor bloeddrukverhogend. Een corticosteroïde kan overigens beide werkingen hebben. Het geneesmiddelenonderzoek op dit gebied is er ondermeer op gericht synthetische corticosteroïden te verkrijgen met uitsluitend glucocorticoïde werking (afb. 8).

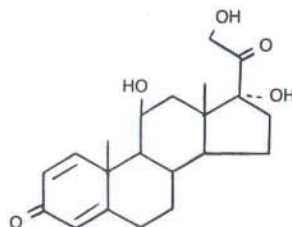
Steroïdsynthese

Op enkele uitzonderingen na komen steroïden met medicinale toepassingen niet in voldoende hoeveelheden in de natuur voor. Synthese is dan noodzakelijk. Meestal is het daarbij aantrekkelijk om uit te gaan van steroïden die op ruime schaal in de natuur voorkomen, maar niet de gewenste biologische activiteit hebben. Ze moeten dan via een aantal chemische reacties om te zetten zijn in de gewenste producten. Deze werkwijze noemt men *partieelsynthese* of *semisynthese*. Van groot belang is uiteraard enige structuurverwantschap tussen uitgangsstof en produkt, zodat de syntheses eenvoudig, en technisch en economisch haalbaar zijn. Met de toename van de biotechnolo-

8. Hydrocortison en prednisolon zijn corticosteroïden met een ontstekingsremmende werking. Hydrocortison is de natuurlijk voorkomende vorm die ook nog een bloeddrukverhogend effect heeft. Bij het synthetische prednisolon is die bijwerking vrijwel helemaal verdwenen.



Hydrocortison



Prednisolon

vormd. Corticosteroïden hebben op twee manieren invloed op het menselijk lichaam. Allereerst onderscheidt men de glucocorticoïde werking. Dit is een effect op de suikerstofwisseling, dat voor de geneesmiddelen-toepassing van belang is, omdat ze is gecorreleerd met de ontstekingsremmende en de allergie-ondrukkende werking. Daarnaast kent men het effect van mineraalcorticoiden. Die hormonen bevorderen de uitscheiding van kaliumionen,

gische kennis is het nu soms mogelijk een synthesesap die langs organisch-chemische weg moeilijk tot onmogelijk uit te voeren is, door een daartoe geselecteerd micro-organisme te laten verrichten. Daarnaast blijft in sommige gevallen de *totaalsynthese* van een steroïde de beste methode. Het ingewikkelde steroïdmolecuul wordt dan helemaal opgebouwd uit eenvoudige moleculen van slechts enkele koolstofatomen lang.

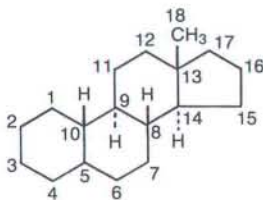
9. De steroidhormonen zijn afgeleid van een drietal basisstructuren. Veel belangrijke synthetische steroidhormonen hebben een basisstructuur van 18 koolstofatomen die oestraan of 19-norandrostaan wordt genoemd. Daarnaast onderscheidt men het androstaanskelet met 19 koolstofatomen en de pregnaanstructuur met 21 koolstofatomen. De waterstofatomen zijn alleen getekend waar ze belangrijk zijn om de stereochemische rangschikking rond een koolstofatoom aan te geven.

10. Grondstoffen voor steroidgeneesmiddelen worden vaak door de microbiologische industrie als halffabrikaat aan de farmaceutische industrie geleverd. Hier een voor meerdere doeleinden geschikte fermentatietank bij Gist-brocades die onder andere wordt gebruikt om steroiden te fabriceren.

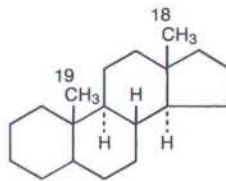


10

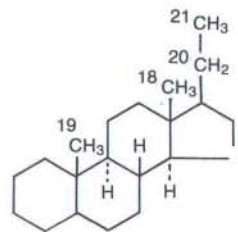
9



Oestraan



Androstaan



Pregnaan

Semisynthese

Of een natuurlijk materiaal bruikbaar is als uitgangsstof voor een semisynthese hangt af van zijn natuurlijke, economische en zelfs politieke beschikbaarheid, maar even belangrijk is natuurlijk hoeveel moeite het kost om van de uitgangsstof het gewenste produkt te maken. Niet ieder steroïde is namelijk langs synthetische of microbiële weg om te zetten in om het even welke andere steroïde. Sommige zij-

groepen aan het steroïdeskelet belemmeren bepaalde reacties op andere plaatsen aan het skelet, of zijn niet te verwijderen zonder het steroïdeskelet zelf kapot te maken.

Zo is een nadeel van het gebruik van steroïden als uitgangsstof hun niet-reactieve zijketen aan koolstofatoom 17 van het skelet (afb. 4). Toch moet die zijketen er in de meeste gevallen af om bruikbare produkten te krijgen. Vroeger is de semisynthese van steroïden uit het sterol

cholesterol wel industrieel toegepast, maar wegens het slechte rendement is men daarvan afgestapt. Pas nadat men micro-organismen vond die de zijketen in één hap konden verwijderen hebben de sterolen ruime toepassing gevonden als uitgangsstof voor steroïdhormonen.

De sapogeninen, de andere grote natuurlijk voorkomende groep steroïden, hebben een gunstiger basisstructuur voor gebruik als grondstof voor geneesmiddelen. Vooral diosgenine (afb. 5 en intermezzo I) is een goede uitgangsstof. Diosgenine bevat, ten opzichte van het steroïdeskelet, twee 'extra' ringen. In beide komen ethergroepen voor die te zamen een cyclisch ketaal vormen. Dit is een reactieve groep, waardoor de twee ringen met veel mildere chemische reacties zijn te veranderen als bij de sterolen het geval is, waar op dezelfde positie 17 die meestal niet-reactieve alkylketen is gebonden.

Het eerste tussenproduct bij semisynthesen op basis van diosgenine is meestal 3-acetoxy-5,16-pregnadien-20-on, afgekort tot PDA (afb. 11). Dit molecuul bezit de *pregnaan*structuur, gekenmerkt door CH_3 -groe-

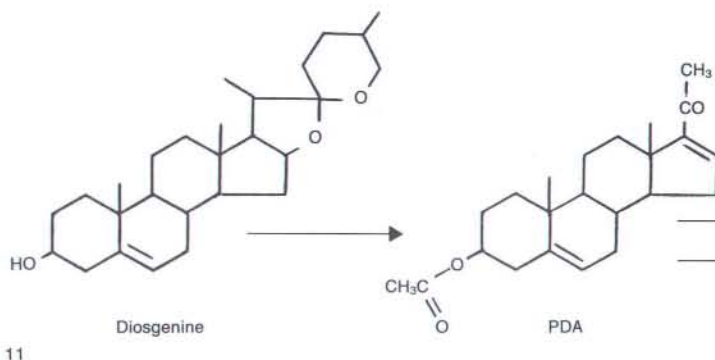


12



13

11. De mogelijke reactiewegen en belangrijke tussenprodukten voor de synthese van steroïden uitgaande van diosgenine.



11

pen op posities 10 en 13 en een COCH_3 -groep op positie 17. Die structuur vinden we terug bij progesteron en haar derivaten, die dan ook met makkelijke chemische syntheses uit PDA zijn te maken.

Afbraak van de COCH_3 -groep op positie 17 van PDA levert een ander belangrijk tussenproduct 3-acetoxy-5-androsteen-17-on, dat onder de naam DHA door het leven gaat (afb. 11). De basisstructuur die dan ontstaat is een

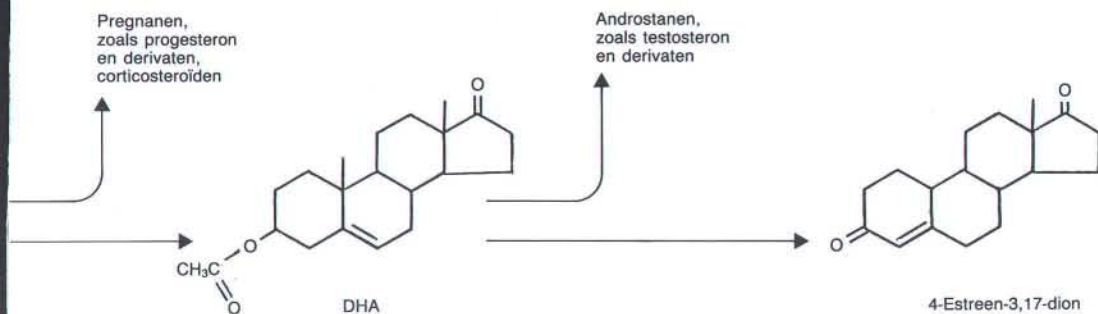
androstaan. Hieruit kunnen stoffen als testosteron (afb. op pag. 234) worden bereid.

De C-ring (afb. 5) van diosgenine is ongesubstitueerd. Hierin verschilt diosgenine van de corticosteroïden, die allemaal een hydroxylgroep op positie 11 in de C-ring hebben. Dit verschil was zo beslissend dat het lange tijd niet mogelijk was om diosgenine om te zetten in die andere belangrijke groep steroïdgeneesmiddelen, de corticosteroïden. Dat veranderde

12, 13 en 14. De vaak vele reactiestappen die tot een steroïdegeneesmiddel leiden moeten allemaal na elkaar, meestal onder heel verschillende reactieomstandigheden worden afgewerkt. Als reactievaten gebruikt men multipurpose ketels (14) waarin de reactieomstandigheden met vele sensoren nauwkeurig te controleren zijn. Op de researchafdeling werkt men met iets kleinere maar toch nog forse hoeveelheden uitgangsstoffen (12 en 13).



14



toen men in de jaren vijftig ontdekte dat sommige micro-organismen in staat zijn om steroïden, waaronder progesteron, op de 11-positie te hydroxyleren. Uitgaande van PDA kon men toen met behulp van een microbiële reactiestap ook corticosteroiden synthetiseren. Nog eens tien jaar later vond men een reactie om de methylgroep op positie 10 te verwijderen, waardoor ook de synthese van 19-norsteroiden mogelijk werd. Uit DHA kan men nu in acht reac-

tiestappen, waarvan de tussenproducten niet allemaal zijn weergegeven, in goede opbrengst 4-estreen-3,17-dion maken (afb. 11). Dit is een geschikte uitgangsstof voor vele anticonceptieve steroïden.

Sterolen bezitten een niet-reactieve alkylketen aan koolstofatoom 17, hierboven werd dat al als nadeel beschreven. Daardoor was aanvankelijk de steroïdsynthese op basis van cholesterol niet economisch rendabel. De verwij-

dering van de zijketen door chemische oxydatie verliep met een rendement van slechts 10%. Micro-organismen brachten uitkomst en er zijn nu zoveel mutanten van enkele soorten, vooral *Mycobacterium*, dat uit sterolen als cholesterol en sistosterol in hoge opbrengst nuttige steroidtussenprodukten kunnen worden verkregen.

Totaalsynthese

Bij de totaalsynthese van steroiden wordt het hele molecuul opgebouwd uit eenvoudige basischemicaliën, veelal afkomstig uit de bulkproductie van de petrochemische industrie. Een nadeel van de totaalsynthese is dat het steroidskelet in zijn geheel moet worden gesynthetiseerd, wat een groot aantal, vaak ook nog relatief moeilijke reactiestappen vergt, met als gevolg een laag rendement. Daar staat tegen-

over dat via semisynthese alleen de natuurlijk voorkomende steroidstructuren gemakkelijk toegankelijk zijn. Totaalsynthesen zijn veel flexibeler wat betreft de structuur van het skelet, wat vooral belangrijk is wanneer men stereo-isomeren wil maken die in de natuur niet voorkomen, of wanneer men de ringgrootte wil variëren of er andere elementen als zwavel, zuurstof of stikstof in wil verwerken. Illustratief hiervoor zijn de 13-ethylsteroiden. Bij natuurlijke steroiden bevindt zich een methylgroep op positie 13. Om die methylgroep bij een semisynthese te vervangen door een ethylgroep, wat maar één CH_2 -eenheid scheelt, zijn drie ingewikkelde reactiestappen nodig. Bij een totaalsynthese kunnen de uitgangsstoffen zo gekozen worden dat de ethylgroep al meteen wordt aangebracht bij de opbouw van het skelet uit kleinere molekulen. Daardoor zijn

Semisynthese van desogestrel

Desogestrel is de progestatieve component in de door Organon geproduceerde anticonceptieve pillen Marvelon®, Ovidol® en Gracial®. De semisynthese ervan geeft een goed inzicht in het waarom van de vele synthestappen en de problemen die de ontwerpers van de syntheseroute op hun weg tegenkwamen.

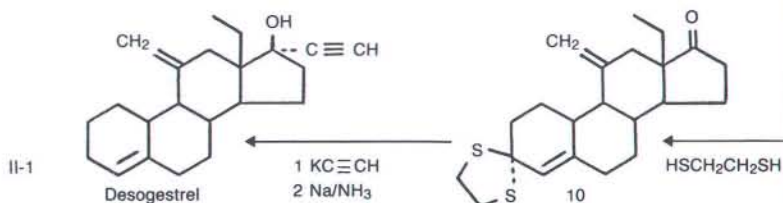
Uitgangstof is 4-estreen-3,17-dion (verbinding 1 in het reactieschema) dat makkelijk uit diosgenine (afb. 5) is te maken. Naast een aantal 'gewone' wijzigingen van restgroepen moeten er twee chemisch

lastige veranderingen in het skelet worden aangebracht. Dat zijn de omzetting van een methylgroep op koolstofatoom 13 in een ethylgroep (verbinding 3, 4, 5 en 6) en de invoering van een methyleengroep op koolstofatoom 11 (van verbinding 7 naar 8).

De sleutel tot die omzettingen is de invoering van een 11α -hydroxylgroep. De α staat voor een stereochemische oriëntatie. De schimmel *Aspergillus ochraceus* verricht die reactie met een hoge opbrengst helemaal in het begin van de syntheseroute. Bij het



II-1. De semisynthese van desogestrel uit diosgenine vergt één microbiële omzetting, gevolgd door negen afzonderlijk uit te voeren organisch-chemische reacties.



15 en 16. Aan het eind van de lange weg van uitgangsprодукт tot geneesmiddel vindt de eindcontrole plaats en de verpakking. Veel steroïden

worden geproduceerd voor gebruik in anti-conceptiepillen. Het zijn de strips met pillen die hier (16) uit de verpakkingmachine komen.



15

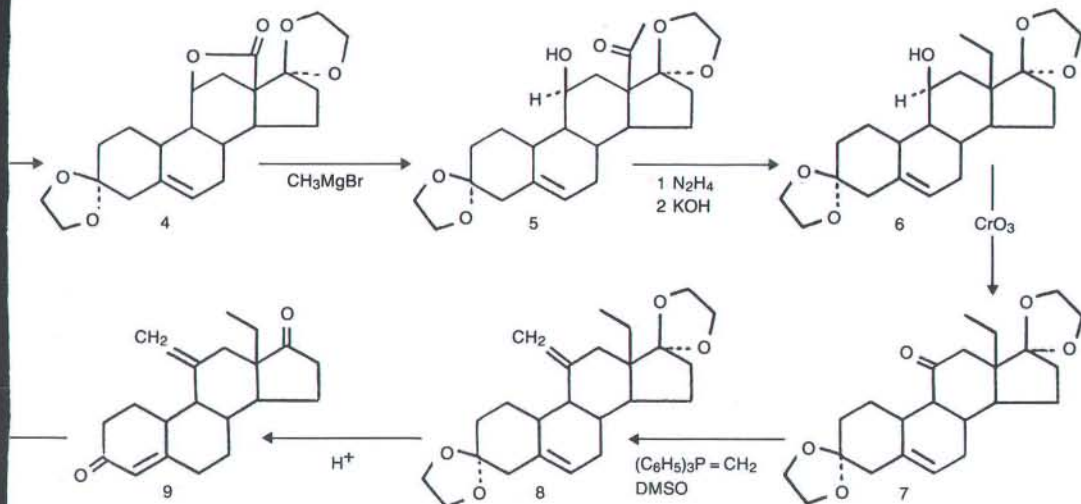


16

verkregen produkt 2 moet nu de symmetrie rond koolstofatoom 11 in het spiegelbeeld worden veranderd om de daarop volgende reactie, waarbij een extra ringverbinding wordt gevormd (4) te kunnen laten verlopen. Verbinding 4 wordt slechts met een matig rendement van ongeveer 45% verkregen, maar de rest van de reacties heeft een hoge opbrengst zodat het totaalrendement toch bevredigend is. De introductie van de ethylgroep is bij verbinding 6 gerealiseerd.

Oxydatie van de 11 β -hydroxylgroep tot het keton, gevolgd door een zogenaamde Wittigreactie, geeft de gewenste methyleenverbinding 11. Hydrolyse levert het diketon 9, dat makkelijk reageert met ethaandithiol tot het 3-thioketaal 10. Daaruit komt eveneens makkelijk desogestrel tevoorschijn.

De belangrijkste opgave: introductie van de 11-methyleen- en de 13-ethylgroepen vergde dus uiteindelijk tien reacties, met een totaal rendement van 20%.



13-ethylsteroïden niet moeilijker te maken dan de natuurlijke 13-methylsteroïden.

Eén van de voordelen van een totaalsynthese, de mogelijkheid om van de natuurlijke stereochemie van het steroïdeskelet af te wijken, is evenzeer een nadeel. Bij de traditionele organische synthese is het namelijk vaak erg moeilijk bij een reactie slechts één van twee mogelijke stereo-isomeren te maken. Wanneer het onontkoombaar is beide isomeren te laten ontstaan, is het vaak lastig de twee van elkaar te scheiden, omdat de meeste fysische en chemische eigenschappen van twee stereo-isomeren bijna identiek zijn. Men streeft er daarom in het algemeen naar vroegtijdig in de synthese een tussenprodukt te verkrijgen waarin de gewenste rangschikkingen rond asymmetrische koolstofatomen al aanwezig zijn, zodat ongewenste spiegelbeeldisomeren niet door de hele

synthese hoeven te worden meegesleept. Organisch-chemici vinden het overigens het meest elegant om stereospecifieke reacties te gebruiken, waarbij slechts één van twee mogelijke stereo-isomeren ontstaat en een scheiding, waarbij de helft van het produkt wordt weggegooid, niet nodig is.

De totaalsynthese van steroïden is voor organisch-chemici steeds een uitdaging geweest. Vele honderden gepubliceerde reactiewegen getuigen van hun creativiteit op dit gebied. De meeste syntheses zijn echter beperkt toepasbaar: een redelijk aantal is geschikt voor syntheses op kleine schaal en slechts enkele hebben economische betekenis. De twee meest bekende zijn de Torgov-Smith en de Roussel-Uclaf synthese. De eerste leidt aanvankelijk tot oestron-derivaten, die vervolgens in andere 19-norsteroïden kunnen worden omgezet. De

17



17 en 18. De lange weg van grondstof-steroïde tot steroïdegeneesmiddel gaat gepaard met grote veranderingen in het aanzicht

van het productieproces. Kenmerkend is wel dat de steroïden steeds zoveel mogelijk van hun omgeving worden geïsoleerd.

18



farmaceutisch concerns Schering en Wyeth gebruiken deze synthese voor de produktie van d-norgestrel. De Roussel-Uclaf synthese past men toe voor de produktie van 19-nortestosteronderivaten, maar is tevens geschikt voor 13-ethylsteroiden.

Nieuwe perspectieven

Nadat de steroidchemie in de jaren zeventig wat uit de mode was geraakt, men dacht dat alle typen actieve stoffen wel bekend waren, is er de laatste tijd weer een oplevende belangstelling voor steroiden. Dit heeft te maken met de ontdekking van andersoortige activiteiten van steroiden.

Een voorbeeld vormen de steroiden die de activiteit remmen van enzymen die de steroid-synthese in levende organismen verzorgen. De

produkten van die enzymen zijn soms schadelijk. Te denken valt aan de rol van cholesterol bij hart- en vaatziekten en aan die van sommige steroidhormonen bij bepaalde vormen van kanker. Specifieke enzymremmers kunnen daarom therapeutisch waardevol zijn.

Progesteron- en corticosteroïde-antagonisten vormen een ander voorbeeld van mogelijk nieuwe steroidgeneesmiddelen. Enkele van deze stoffen wordt momenteel klinisch getest voor een aantal toepassingen.

Op het gebied van de microbiële omzettingen van steroïlen zijn nieuwe ontwikkelingen te verwachten, waarbij het vooral van belang is geschiktere uitgangsstoffen te vinden voor de eenvoudige corticosteroïden als hydrocortison en prednisolon (afb. 8). De synthese van 13-ethylsteroiden, hiervoor al als problematisch besproken, zou aanzienlijk kunnen worden bekort, wanneer micro-organismen de 13-methylgroepen in steroiden zouden kunnen omzetten in een hydroxymethylgroep. Toepassing van recombinant-DNA-technieken om micro-organismen aan een bepaalde taak aan te passen, biedt hier kansen.

Op het gebied van de totaalsynthese zullen vooral nieuwe stereospecifieke reactiemethoden ingang vinden. Niettemin laat het zich aanzien dat totaalsynthese op produkteschaal alleen zal gebeuren voor steroiden die sterk van de natuurlijke vormen afwijken. Voor de eenvoudiger steroiden liggen semisynthesen voor de hand, waar dan meestal ook een microbiële omzetting in wordt gebruikt.

Literatuur

Kirk-Othmer. Encyclopedia of Chemical Technology, 3th edition, volume 21, pag. 645-729. London: Wiley Interscience; 1983
Chemisch Weekblad (steroidespecial). 19 januari 1971

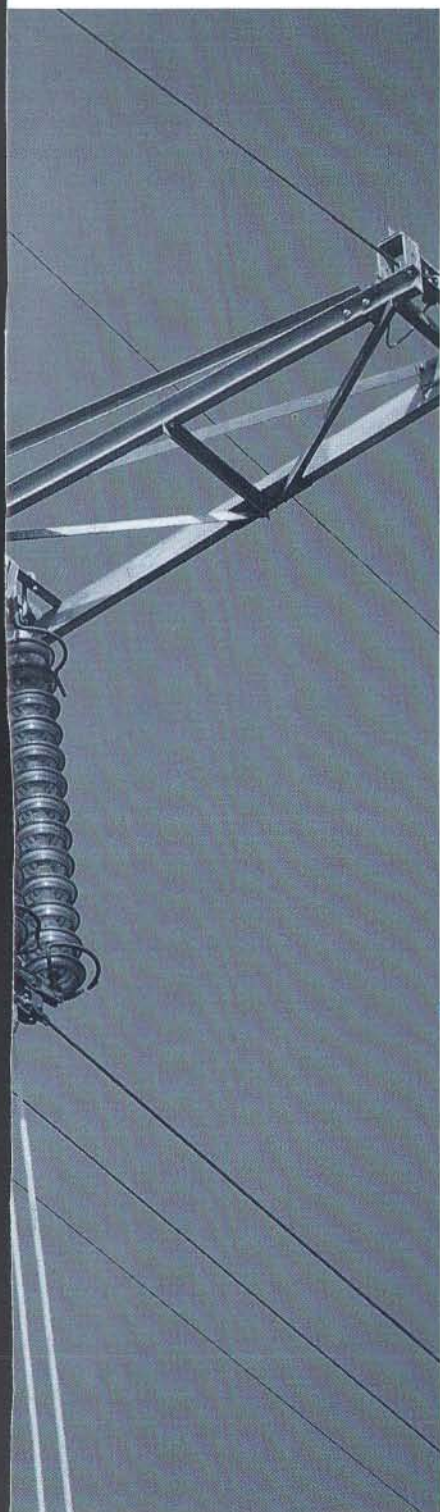
Bronvermelding illustraties

Gist-brocades, Delft: 10
De overige foto's zijn afkomstig van Organon, Oss.





Een reparatie aan een
hoogspanningsleiding. De kabels van een
luchtleiding zijn nooit geïsoleerd, maar
worden met behulp van isolatoren
opgehangen aan stalen masten, de pylonen.
De isolatoren bestaan meestal uit een aantal
schijven van glas of porselein.



J.C.J. Masschelein
Weert

STROOM UIT STOOM

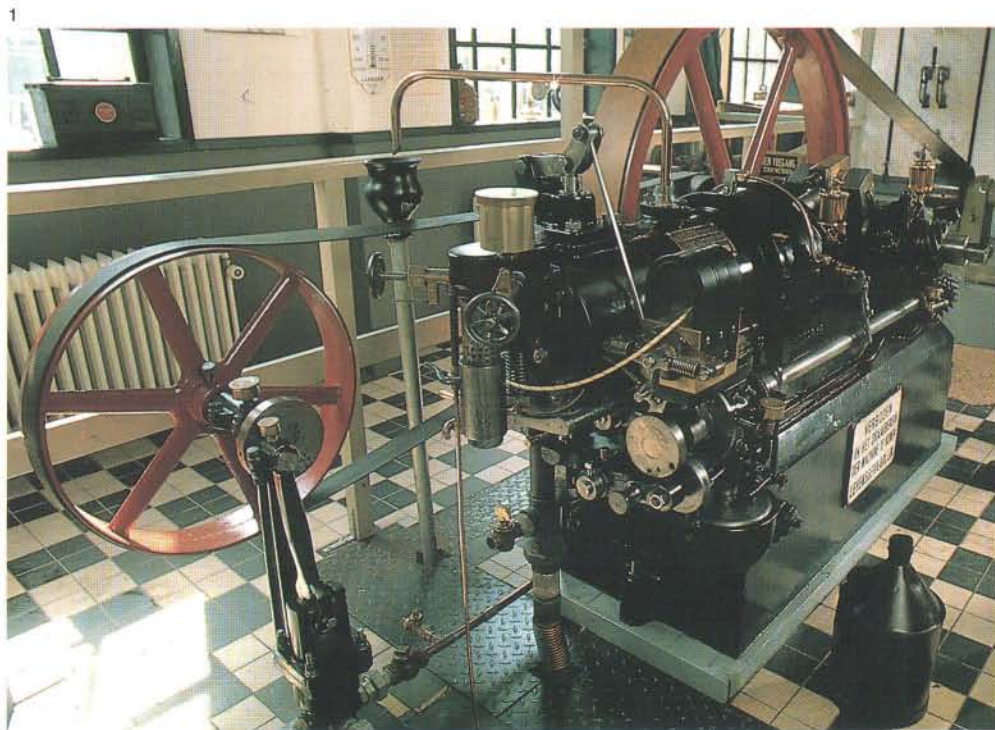
Het lijkt eenvoudig: druk op een schakelaar, en de verlichting brandt. Toch moet er heel wat gebeuren om elektrische energie bij de gebruiker te krijgen. Productie en transport van elektriciteit vergen reusachtige installaties en een uitgebreid distributienet. Het stroomverbruik verdubbelt wereldwijd elke tien jaar. Stroom is een bijzonder produkt: opslag is moeilijk en economisch nauwelijks rendabel. De producenten moeten daarom voortdurend anticiperen op de vraag van de gebruikers.

Het opwekken van elektriciteit is in principe een eenvoudig proces. Een generator zet mechanische energie om in elektrische energie. Waterkracht, wind of warmte leveren de benodigde mechanische energie. Bij de moderne energieproductie speelt vooral de thermische centrale een rol. De mechanische energie wordt in zo'n centrale geleverd door stoom uit een met fossiele brandstof (olie, kolen of gas) gestookte ketel of uit een kernreactor.

Aan de grootschalige distributie van elektriciteit ging een lange periode van experimenteren met stroom en licht vooraf. Deze periode begon met de bol van zwavel waarop Otto van Guericke in 1663 elektrische lading opwekte, en eindigde met de ontwikkeling van de gloeilamp door Thomas Edison in 1879. Edison was niet alleen onderzoeker, maar had bovendien commerciële aanleg; hij begreep dat zijn uitvinding buitengewoon geschikt was voor massaal gebruik. Maar dan moest iedereen over elektriciteit kunnen beschikken. In 1882 was zijn eerste elektrische centrale een feit. In een kelder in New York waren vier stoomketels en zes generatoren geïnstalleerd met een



2





1. Een ouderwetse zuigerstoommachine. Op de achtergrond een controlepaneel zoals dat er uit zag in de eerste elektrische centrales.

2. In een thermische centrale wordt elektrische energie opgewekt met behulp van stoom uit een met fossiele brandstof gestookte ketel.

3. De controlekamer in een moderne centrale.



3

gezaamenlijk vermogen van 90 kW, genoeg voor zo'n duizend lampen. Binnen een maand had Edison zoveel abonnees, dat de centrale uitgebreid moest worden!

Omdat Edisons onderneming aansloeg werden spoedig meer centrales gebouwd. Deze eerste elektriciteitscentrales werkten meestal op waterkracht en produceerden uitsluitend gelijkstroom. In de weinige thermische centrales stond een zeer zware zuigerstoommachine met een onvoorstelbaar laag rendement. Elektrische energie werd als laagspanning geleverd waardoor aanzienlijke energieverliezen in de kabels optraden en distributie alleen mogelijk was over korte afstand. De eerste centrales waren echte stads- of wijkcentrales.

George Westinghouse, ook een Amerikaan, kocht in 1885 van de Fransman Gaulard een patent op een systeem voor de distributie van wisselstroom en ontwikkelde op basis hiervan een transformator en een wisselstroomgenerator. Slechts een jaar later demonstreerde hij hoe elektrische energie vrijwel verliesloos over grote afstand kan worden vervoerd als het transport onder hoge spanning plaatsvindt.

Hij legde hiertoe in de buurt van Great Barrington een elektriciteitsleiding aan met een lengte van 1200 meter. Dit eerste 'hoogspanningsnet' werkte met een spanning van 3000 V.

Hoewel wisselstroomnetten veel meer mogelijkheden boden dan gelijkstroomnetten zou de discussie over gelijkstroom of wisselstroom nog tot het einde van de vorige eeuw duren. Het probleem was vooral dat geen goede wisselstroommotor voorhanden was. Pas in 1888 vond Nikola Tesla een bruikbare wisselstroommotor uit. Westinghouse doorzag het belang van deze uitvinding, en kocht alle patenten op. Op de wereldtentoonstelling van 1893 in Chicago kon hij vol trots een kleine generator tonen, die wisselstroom leverde.

Verscheidene zakenlieden in de V.S. en Europa zagen plotseling commerciële mogelijkheden in het verkopen van energie. Om particuliere wildgroei tegen te gaan, traden overheden regelend op. Nu mag iedere particulier stroom opwekken voor eigen gebruik; de productie voor derden, en de distributie zijn in handen van het door de overheid gemachtigde, provinciaal of gemeentelijk energiebedrijf.

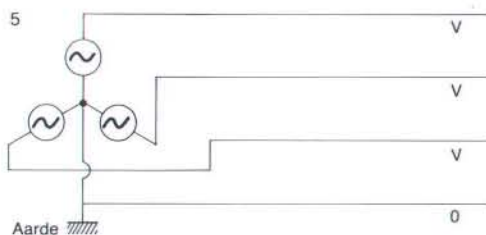
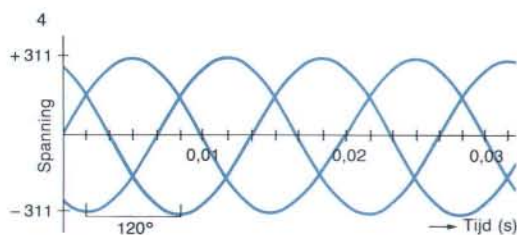
Energie uit stoom

In een moderne thermische centrale gebruikt men vaak ketels die zowel op gas als op olie werken, zodat in de winter, als de vraag naar aardgas door huishoudens hoog is, zonder problemen op oliestook kan worden overgeschakeld. Zo wordt een constante hoge druk in de ketel gegarandeerd. De ketels zijn gevuld met het zogenaamde *voedingswater*. Dit water is van te voren gezuiverd om verkalking van de ketels te voorkomen. De getallen die hieronder worden gegeven zijn van toepassing op een, veel gebruikte, produktie-eenheid van 650 MW ($650 \cdot 10^{10}$ W). Met behulp van achttien branders wordt in de ketel uit het voedingswater 540 kilo stoom per seconde gevormd, met een temperatuur van 540°C en een maximale druk van 257 atmosfeer. De stoom drijft vervolgens de lange *turbine* van de centrale aan. In deze turbine wordt de stoom achtereenvolgens in een *hoge-druktrap* van 250 atmosfeer en een *midden-druktrap* van 47 atmosfeer gebracht. Tussen beide druktrappen gaat de stoom nog eens terug naar de ketel voor her-

verhitting. Tenslotte koelt de stoom in de turbine af tot 40°C en wordt onder lage druk naar de *condensor* vervoerd. In de condensor wordt de stoom weer water en gaat daarna terug naar de ketels, waar het water weer kan worden verhit zodat het hele proces opnieuw kan beginnen.

De in de turbine opgewekte energie zet de *generator* van de centrale in werking. Bij de ketel hoort een enorm zware generator met een producerend vermogen van 690 MW. Met een omwentelingssnelheid van 3000 toeren per minuut wekt de generator elektrische energie op met een spanning van 21 kV. Een transformator verhoogt de spanning tot 380 kV, en draagt de elektrische energie onder deze spanning over aan het hoogspanningsnet.

Een relatief groot deel van de opgewekte elektrische energie wordt door de thermische centrale zelf opgenomen om turbines, pompen, motoren en hulpvoorzieningen aan te drijven. In optimale omstandigheden werkt de centrale met een rendement van 40%, maar gemiddeld wordt een rendement van 35% gehaald.

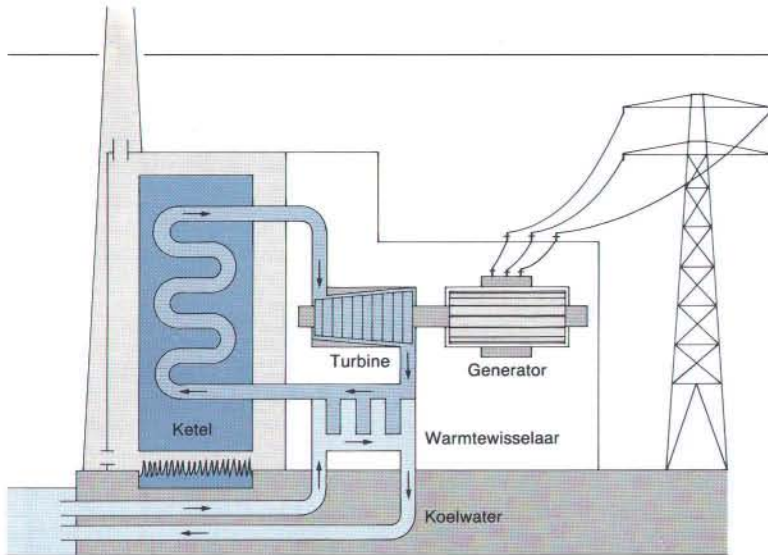


4. Een wisselspanning bestaat uit drie faseleiders die onderling 120 graden in fase verschoven zijn. De piekspanning is $\pm 311\text{V}$, de effectieve spanning is $311/\sqrt{2} = 220\text{V}$.

5. Schakelschema voor een drie-fasennet.

6 en 7. 'Elektriciteitshuisjes' zijn substations (6) of wijktransformatoren (7). Je komt ze zo vaak tegen dat ze nauwelijks meer opvallen.





8. Een productie-eenheid in een thermische centrale. Stoom uit een ketel wordt toegevoerd aan de turbine, waar in drie stappen de druk wordt verlaagd. De turbine drijft de stroomgenerator aan, en deze staat stroom af aan het elektriciteitsnet. Overblijvende warmte wordt afgevoerd door warmteuitwisseling met koelwater.

8

Distributie

Elektriciteit wordt over lange afstanden getransporteerd, bijvoorbeeld naar een stad, en daar onder de afzonderlijke gebruikers verdeeld. Het transport vindt altijd plaats onder hoogspanning. Hoogspanningsleidingen lopen meestal bovengronds en men stelt hoge eisen aan de gebruikte materialen voor de kabels: de kosten moeten zo laag mogelijk zijn; de leiding mag geen gevaar voor de omgeving opleveren en onnodige energieverliezen moeten worden voorkomen.

Stroomkabels moeten bijvoorbeeld licht zijn maar ook sterk en corrosiebestendig, zodat ze niet breken bij een regenbui. Veel gebruikte materialen zijn koperdraad, aluminiumdraad, en staaldraad dat met aluminium omwonden is. Omdat de geleider weerstand heeft, wordt in de draad warmte gevormd. De temperatuur in de geleider mag niet te hoog worden, dus moet de weerstand zo laag mogelijk worden gehouden. Een dikke kabel heeft weliswaar een lage weerstand maar is ook zwaarder en duurder dan een dunne kabel. Voor de meeste 380 kV geleiders wordt gekozen voor een diameter van minimaal 40 millimeter.

Bij kortsluiting, blikseminslag, of kabelbreuk kan de hoogspanningslijn binnen 1/50 seconde worden uitgeschakeld met onderbrekers die op verschillende plaatsen langs de lijn zijn aangelegd.

Stroom passeert, na het verlaten van de cen-

trale, verschillende transportnetten waarin de spanning varieert. In Nederland en België bestaat een landelijk koppelnet; elke centrale staat de opgewekte energie, onder een spanning van 380 kV, direct af aan dit net. De stroom wordt hierin naar de provinciale netten vervoerd, waarin een spanning van 150 kV bestaat. Een substation verlaagt vervolgens de spanning naar bijvoorbeeld 10 kV en het gemeentelijk net vervoert de stroom naar één van de vele wijktransformatoren. De wijktransformator brengt de energie tenslotte op de gewenste netspanning, voor de meeste gebruikers is dit 220 V. Wijktransformatoren kunnen een groep klanten bedienen die op korte afstand wonen; maximaal 400 meter van het transformatorhuisje.

Stroom in huis

De stroom in de wijkdistributienetten is een wisselstroom. Hiermee wordt bedoeld dat de stroom periodiek van richting wisselt. De frequentie waarmee dit gebeurt is niet overal ter wereld gelijk. In Europese netten bedraagt de frequentie 50 Hz, maar in Amerika is bijvoorbeeld een frequentie van 60 Hz gebruikelijk.

Een laagspanningsnet bestaat uit één nulleider en drie faseleiders die onderling 120 graden in fase verschoven zijn. Tussen een faseleider en de nulleider bedraagt de *effectieve* spanning 220 V. De effectieve waarde van wisselstroom is gelijk aan de waarde van een gelijkstroom die

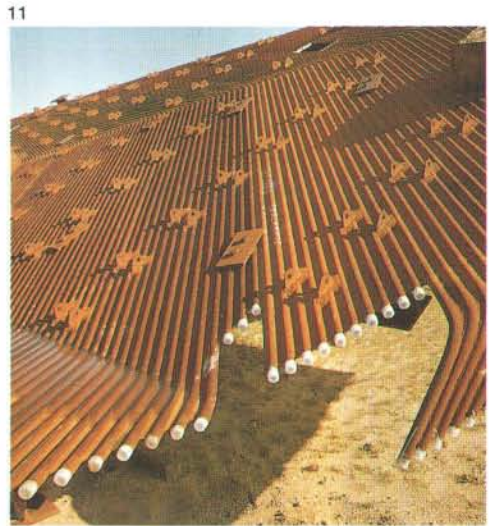
9, 10 en 11. Detailopnamen van de turbinebladen (10), de warmtewisselaar (11) en de generator (9) van een thermische centrale.



9



10



11

dezelfde hoeveelheid energie levert. Als een gloeilamp wordt aangesloten op een gelijkspanning van 220 V, dan geeft die lamp in theorie evenveel licht af als aangesloten op een wisselspanning met een effectiefwaarde van 220 V. Woningen worden aangesloten tussen de nulleider en één van de drie faseleiders. Bij het aansluiten wordt erop gelet dat de drie faseleiders zoveel mogelijk gelijk belast worden. De nulleider is tevens met de aarde verbonden. Daarom heerst er een spanning tussen de faseleiders en de grond.

Het gebruik van wisselstroom heeft grote voordelen; met behulp van transformatoren kan de wisselspanning vrijwel zonder energieverliezen worden vergroot of verkleind. Omdat allerlei elektronische apparatuur op gelijkspanning werkt, zit in elke radio, TV en computer een gelijkrichter die de netspanning omzet in de gewenste gelijkspanning.

Als een klant van het energiebedrijf bijvoorbeeld 's avonds zijn televisietoestel inschakelt, daalt daarmee ogenblikkelijk de totale weerstand in de kabels van het distributienet waar-

op zijn woning is aangesloten. Hierdoor gaat er meer stroom lopen. Dat heeft onmiddellijk gevolgen voor de centrale, tientallen kilometers verderop: de generator moet iets harder gaan draaien en dus moet de stoomturbine meer arbeid leveren. En moet er net even iets harder worden gestookt om de druk in de ketel te kunnen handhaven.

Milieu

In en rond een elektrische centrale heeft men met verschillende milieu-effecten te maken. In een thermische centrale verbranden grote hoeveelheden steenkool, stookolie of aardgas. Voor het in productie houden van een moderne centrale is ongeveer 170 000 kubieke meter

aardgas, of 140 ton stookolie per uur nodig. Omgerekend per seconde is dit ongeveer 40 kilo brandstof, die letterlijk in rook opgaat. Bij een gasgestookte centrale bestaat de *luchtvervuiling* hoofdzakelijk uit de uitstoot van waterdamp en koolstofdioxide. Bij een oliegestookte centrale bestaat de uitstoot naast waterdamp uit koolstofoxyden (CO_x), stikstofoxyden (NO_x), en zwaveloxyden (SO_x). De uitstoot van deze stoffen draagt aanzienlijk bij aan het ontstaan van zure regen. Door olie met een laag zwavelgehalte te kiezen en door het gebruik van ontzwavelingsinstallaties kan de uitstoot van SO_x en NO_x worden verminderd. Steenkoolcentrales brengen weer andere problemen met zich mee: na verbranding blijven as en sinters over. In de rookgassen bevindt

12



12. In een centrale wordt stookolie, steenkool of aardgas verbrand. Om milieutechnische redenen,

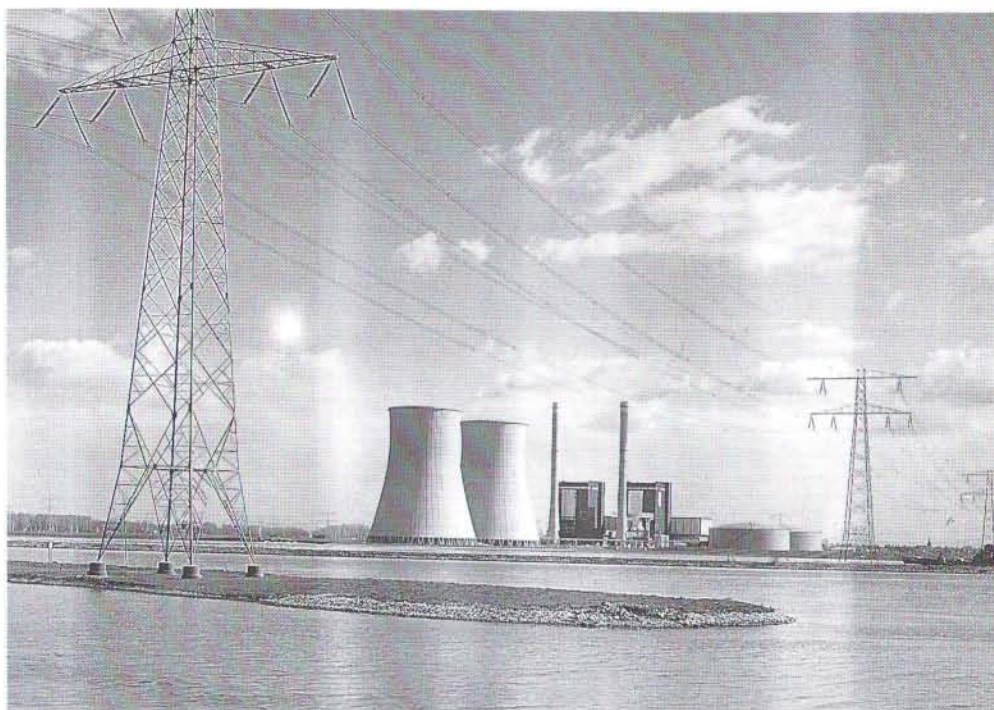
en om de afhankelijkheid van olie-exporterende landen te beperken heeft de laatste jaren een verschui-

ving naar het gebruik van voornamelijk aardgas en steenkool als brandstof plaatsgevonden.

13. Koeltorens bij de Claus-centrale in Maasbracht. Elke toren heeft een hoogte van 120 m, en een inwen-

dige diameter van 98 m. Het totale koeloppervlak in zo'n toren bedraagt 78 hectare.

14. Centrales stoten naast waterdamp, koolstofdioxide, stikstofdioxide en zwaveloxyden uit.

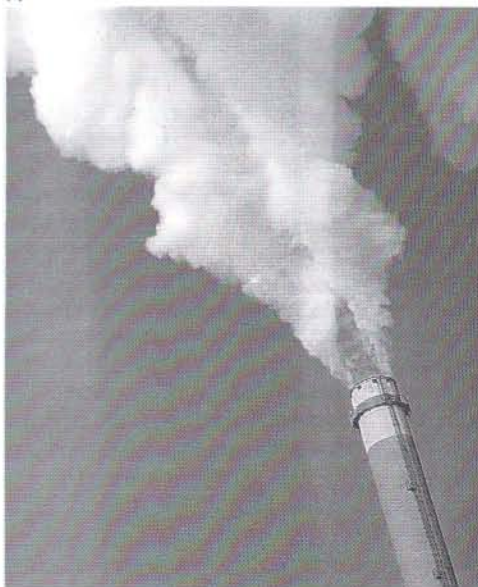


13

zich veel fijn stof (*vliegast*). Dit kan verwijderd worden met een ontstoftingsinstallatie.

Het rendement van een elektrische centrale is betrekkelijk laag. Van alle opgewekte energie gaat zo'n 65% verloren als afvalwarmte. Daarom heeft een elektrische centrale grote hoeveelheden koelwater nodig. Een 650 MW centrale gebruikt minstens 25 kubieke meter water per seconde. Na gebruik lost de centrale het in temperatuur gestegen koelwater weer in de rivier. Het lozen van warm water, ook *thermische vervuiling* genoemd, kan leiden tot zuurstoftekorten in de rivier. Koelwater mag daarom nooit boven 30°C worden verwarmd en een rivier in zijn geheel mag niet meer dan 3°C in temperatuur stijgen ten gevolge van lozingen door een centrale. Als te weinig koelwater beschikbaar is, moet op een andere manier worden gekoeld. Daarom staan bij sommige elektriciteitscentrales opvallende, hoge en brede koeltorens.

14



— Vermogen van huishoudelijke apparaten —

Voor een goed begrip moet onderscheid gemaakt worden tussen de hoeveelheid energie en het vermogen. Het vermogen van een lamp, of een elektrisch apparaat staat gelijk aan de hoeveelheid energie die lamp of apparaat per seconde omzetten in licht en warmte. De eenheid van vermogen is de Watt, energie wordt uitgedrukt in de eenheid Joule. Bij een vermogen van 1 Watt wordt 1 Joule per seconde omgezet. Het elektriciteitsverbruik van een apparaat kan eenvoudig berekend worden: als een lamp van 100

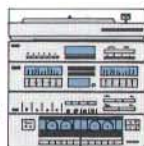
W ($=0,1$ kW) gedurende een etmaal (24 h) brandt, bedraagt het elektriciteitsverbruik $0,1 \times 24 = 2,4$ kWh. Een kWh kost ongeveer 19 cent (dagstroomtarief 1988). Een lamp van 100 W gedurende een etmaal laten branden kost dus f 0,46. Een TV verbruikt in één uur 0,1 kWh en een Personal Computer 0,2 kWh. Wasmachines en afwasmachines zijn veel minder zuinig; de meeste hebben een vermogen van rond de 2,5 kW en een wasbeurt vraagt dus al snel 1 kWh.

I-1



150 W

65 W

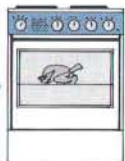


200 W



I-1. Een aantal elektrische apparaten met bijbehorend vermogen.

3000 W



2500 W



1000 W



INTERMEZZO

De verspilling van warmte met het afvalwater heeft geleid tot experimenten met kleinere productie-eenheden, die hun afvalwarmte gebruiken voor stadsverwarming. Men spreekt dan van warmtekracht-centrales. In Nederland experimenteert men daarmee in Enschede. Soms wordt de afvalwarmte gebruikt om tropische vissen te kweken die geschikt zijn voor consumptie. Dergelijke experimenten lopen bijvoorbeeld bij de kerncentrale van Tihange in België.

De directe omgeving van een centrale lijdt onder *geluidsoverlast* veroorzaakt door de ketels, de turbines en de vele zware motoren die pompen en hulpwerktuigen in en rond de centrale aandrijven.

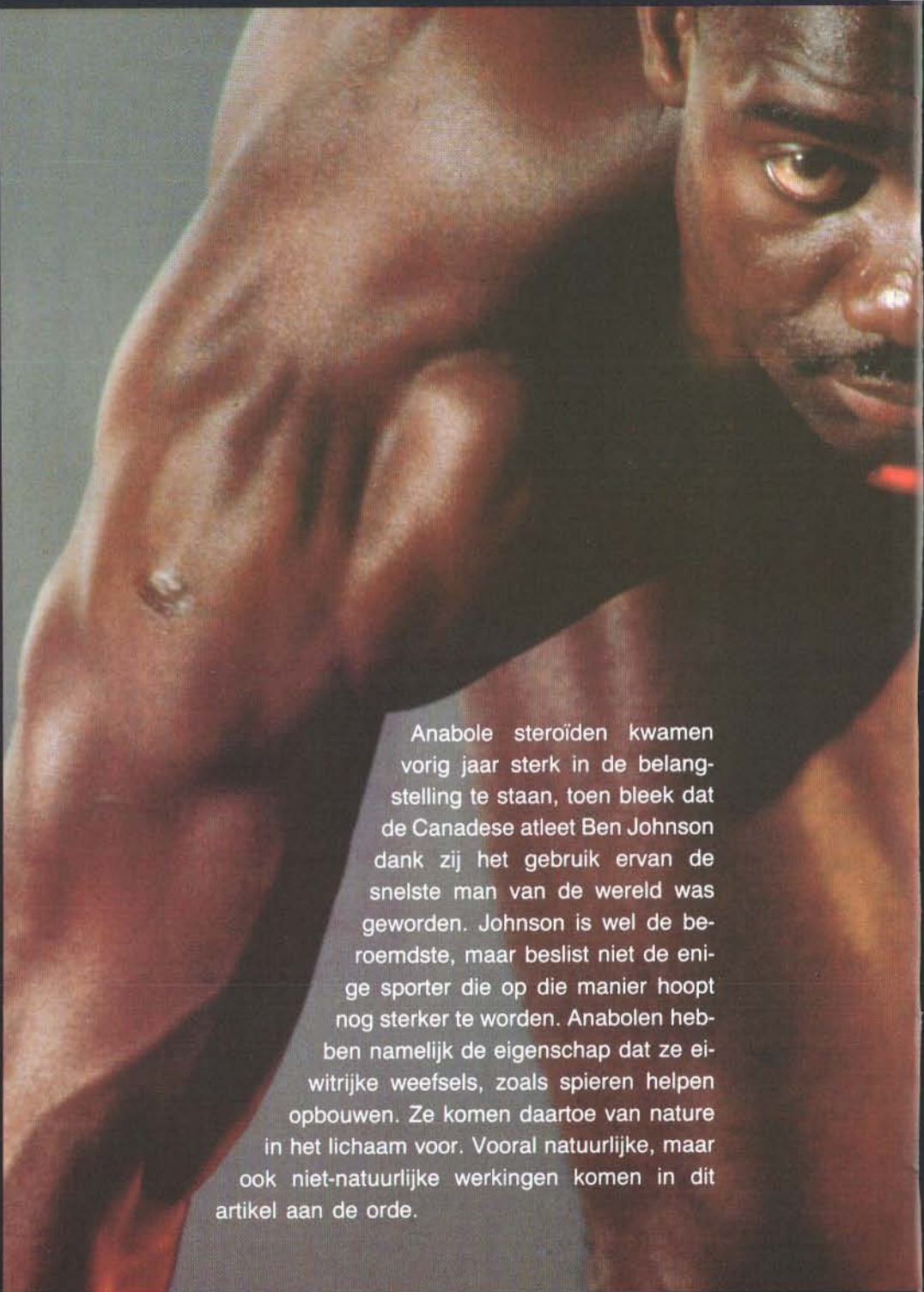
Tenslotte mag ook de *horizonvervuiling* niet onvermeld blijven; in de omgeving van een centrale wemelt het van de landschapsontsierende hoogspanningslijnen en distributieknooppunten.

Literatuur

Laan PCT van der. Hoogspanning. Natuur en Techniek 1988: 56; 11, pag. 874-888

Bronvermelding illustraties

Alle foto's zijn ter beschikking gesteld door de Provinciale Limburgse Elektriciteitsmaatschappij (PLEM) en zijn voor het merendeel gemaakt in de Clauscentrale bij Maasbracht. De auteur dankt de heer M.P.M. Meijs voor de geboden hulp.



Anabole steroïden kwamen vorig jaar sterk in de belangstelling te staan, toen bleek dat de Canadese atleet Ben Johnson dank zij het gebruik ervan de snelste man van de wereld was geworden. Johnson is wel de beroemdste, maar beslist niet de enige sporter die op die manier hoopt nog sterker te worden. Anabolen hebben namelijk de eigenschap dat ze eiwitrijke weefsels, zoals spieren helpen opbouwen. Ze komen daartoe van nature in het lichaam voor. Vooral natuurlijke, maar ook niet-natuurlijke werkingen komen in dit artikel aan de orde.



ANABOLE *Steroïden*

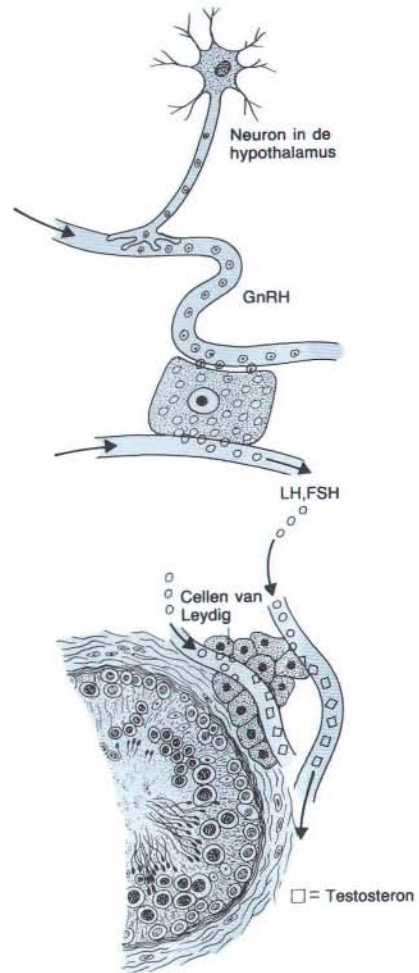
J.M. van Rossum
D. de Boer
Rijksuniversiteit Utrecht

Een groot aantal processen in het lichaam worden geregeld met behulp van hormonen. Hormonen zijn organische stoffen die door klieren worden gevormd, aan de bloedbaan worden afgegeven en langs die weg het doelwitorgaan, de plaats waar ze hun werking uitoefenen, bereiken. Op grond van hun structuur kan men hormonen in drie categorieën onderverdelen: hormonen die van een aminozuur zijn afgeleid (bijvoorbeeld adrenaline), hormonen met een peptidestructuur (bijvoorbeeld insuline) en steroïdhormonen. De laatste zijn chemisch verwant aan cholesterol. Ze verschillen slechts in de aan het steroïdskelet gebonden groepen. Bekende voorbeelden zijn het mannelijk geslachtshormoon *testosteron*, dat in de testes wordt gevormd, en de vrouwelijke geslachtshormonen *oestradiol* en *progesteron*, die beide in de eierstokken gemaakt worden. Buiten de geslachtsorganen worden steroïdhormonen ook gevormd door de bijnierschors.

Hoewel de steroïdhormonen chemisch erg op elkaar lijken, lopen hun werkingen sterk uiteen. Testosteron bijvoorbeeld zorgt voor de mannelijke geslachtskenmerken (*androgeen effect*) en is door zijn eiwitopbouwende werking ook verantwoordelijk voor de grotere spiermassa van mannen (*anabool effect*). Natuurlijke en synthetische steroïden met dit laatste effect worden anabole steroïden genoemd. Testosteron heeft ook psychische effecten, zoals toename van de agressiviteit en libido. De eerste zien we ook bij gebruik van hoge doses anabole steroïden.

Testosteron

De productie van testosteron wordt geregeld vanuit de hersenen. In een deel daarvan, de hypothalamus, wordt het *gonadotropine regulerend hormoon* (GnRH) gevormd en aan de bloedbaan afgegeven. Wanneer dit hormoon de onder de hypothalamus gelegen hypofyse bereikt, bevordert het daar de afgifte van *luteïniserend hormoon* (LH) en *follikel stimulerend hormoon* (FSH). Deze twee hormonen komen bij alle mensen voor, maar ontleen hun naam aan hun werking in de vrouwelijke voortplantingsorganen. Bij mannen stimuleren ze echter de groei van de testes, de vorming van sperma en de productie van testosteron. Wanneer testosteron met het bloed de hypo-

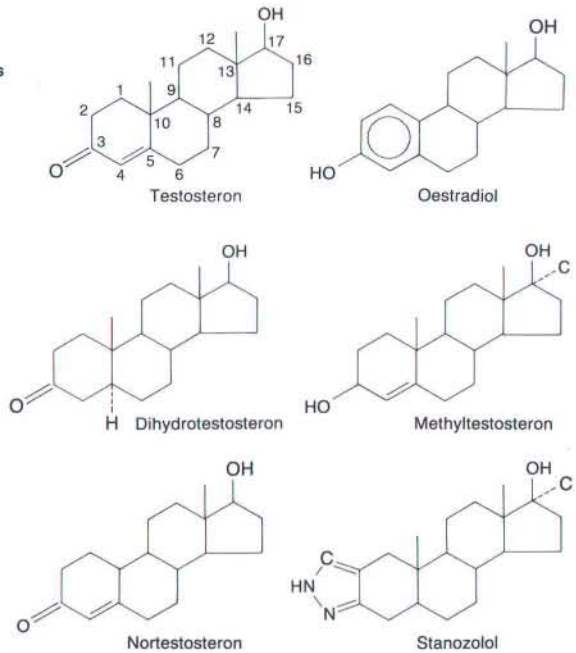
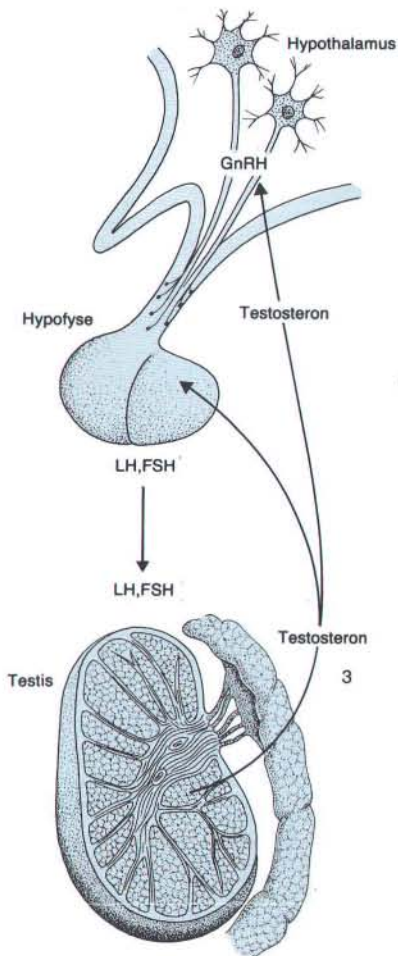


1

thalamus en de hypofyse bereikt, remt het de aanmaak van GnRH, LH en FSH en dus indirect zijn eigen vorming. Dit mechanisme staat bekend als *feed-backremming* (afb. 2).

Feed-back speelt een belangrijke rol bij de regulering van de productie van hormonen. Het mechanisme lijkt op de werking van een thermostaat: bij een grote hoeveelheid testosteron in het bloed wordt de productie ervan geremd, het gehalte daalt daardoor geleidelijk en op een bepaald moment verdwijnt de rem op de productie, waardoor de concentratie weer toeneemt.

Net zoals een thermostaat naar behoefte op een bepaalde temperatuur afgesteld kan wor-



1. Gonadotrope regulerend hormoon (GnRH) wordt door cellen in de hypothalamus afgegeven aan het bloed. Wanneer het de hypofyse bereikt, komt daar de productie van follikel stimulerend hormoon (FSH) en luteïniserend hormoon (LH) op gang. Als deze in de testis komen, wordt er in de cellen van Leydig testosteron aangemaakt.

2. Feed-back remming van de testosteronproductie. De door GnRH via FSH en LH in gang gezette testosteronproductie wordt door testosteron weer geremd, doordat het in hypothalamus en hypofyse de aanmaak van GnRH, FSH en LH remt.

3. De structuurformules van de in dit artikel besproken steroïden.

2

den, wordt ook de testosteronproductie in verschillende levensfasen naar behoefte hoger of lager ingesteld. In de achtste week van de ontwikkeling is het gehalte bij 50% van de foetus- en verhoogd; wanneer dat zo is, ontwikkelen de geslachtsorganen zich in mannelijke richting.

Vlak na de geboorte is er bij jongens een tweede piek en in de puberteit een derde (afb. 4). De laatste draagt bij aan de vorming van secundaire mannelijke geslachtskenmerken, zoals de stembrek, baardgroei, een verhoging van de activiteit van talgklieren in de huid en de ontwikkeling van de hoekige mannelijke lichaamsbouw. Die hoekige bouw hangt onder

andere samen met de ontwikkeling van spieren en is dus het gevolg van de anabole werking van testosteron.

Wanneer testosteron aan het bloed wordt afgegeven, bindt het zich aan het eiwit SBG (*steroid binding globulin*). Zou dat niet gebeuren, wat met 2% van de testosteronmolekulen gebeurt, dan werd het hormoon al snel afgebroken. De doelwitorganen, zoals de testes, hebben in hun cellen specifieke eiwitten, de *steroidreceptoren*. Deze nemen het testosteronmolekuul over van het SBG. Daarop volgt een reeks van processen in de doelwitcellen die uiteindelijk leidt tot een toename van de eiwitsynthese.

Of testosteron in het doelwitorgaan een androgeen of een anabool effect heeft, hangt af van de manier waarop het wordt omgezet. Veelal wordt testosteron namelijk omgezet in dihydrotestosteron (DHT) of in oestradiol. DHT zorgt vooral voor de androgene effecten. De anabole werking van testosteron berust vooral op het effect van het ongewijzigde hormoon. DHT heeft ook een zekere anabole werking, maar is toch vooral verantwoordelijk voor de androgene effecten, terwijl omzetting in oestradiol in de eerste plaats zorgt voor het hierboven beschreven feed-backmechanisme.

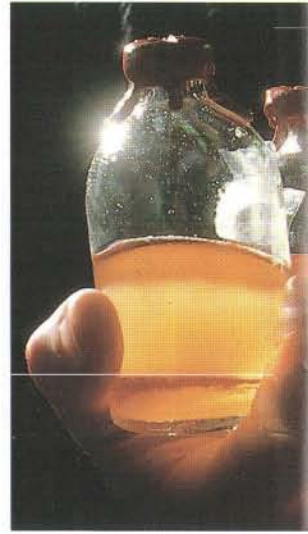
Medicijn

De medische toepassingen van testosteron zijn beperkt. Het meest voor de hand ligt toediening aan patiënten met slecht functionerende testes. Dit kan veroorzaakt worden door een gebrek aan hormonen uit hypothalamus (GnRH) en hypofyse (LH en FSH). Bij deze patiënten zijn de androgene en anabole effecten van testosterontoediening duidelijk zichtbaar.

Anabole steroïden kennen meer toepassingen. Ze worden bijvoorbeeld gegeven aan patiënten die na een ingrijpende operatie een verhoogde eiwitafbraak vertonen. Die herstellen dan sneller en krijgen een betere eetlust. Doordat anabolica de productie van hemoglobine stimuleren, worden ze ook toegediend bij ernstige vormen van bloedarmoede. Tenslotte worden ze ook toegepast bij de behandeling van bepaalde vormen van borstkanker.

4. De testosteronproductie in de verschillende levensfasen van een man. Rond de achtste week van de ontwikkeling van de foetus treedt een eerste piek op, vlak na de geboorte een tweede. In de puberteit gaat de productie opnieuw omhoog. Overigens treden in de volwassenheid nog allerlei kleine fluctuaties in de productie op.

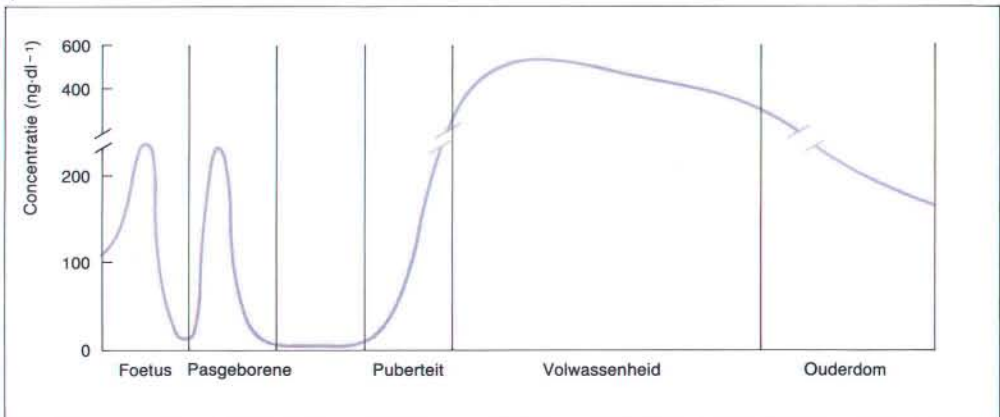
5 en 6. Dopingcontroles worden uitgevoerd in een twintigtal speciaal daarvoor door het Internationaal Olympisch Comité bevoegd verklaarde laboratoria. De urine van atleten wordt er in verzegelde flesjes aangevoerd en geanalyseerd. Deze analyses zijn in hoge mate geautomatiseerd.



5

Testosteron wordt door de lever afgebroken. Daardoor wordt het niet *oraal* (door de mond) gegeven worden. Alleen wanneer testosteron veresterd is met zeer lange vetzuren heeft de lever er geen vat op. Meestal wordt testosteron toegediend in de vorm van testosteronoeenanthaat. Deze ester wordt in olie opgelost in een spier ingespoten. In deze vorm werkt het als *depotpreparaat*: het testosteron komt slechts langzaam uit het vetdepot vrij en wordt zodoende gedurende lange tijd in geringe hoeveelheden aan het bloed afgegeven. Bij standaarddoseringen duurt het meestal onge-

4





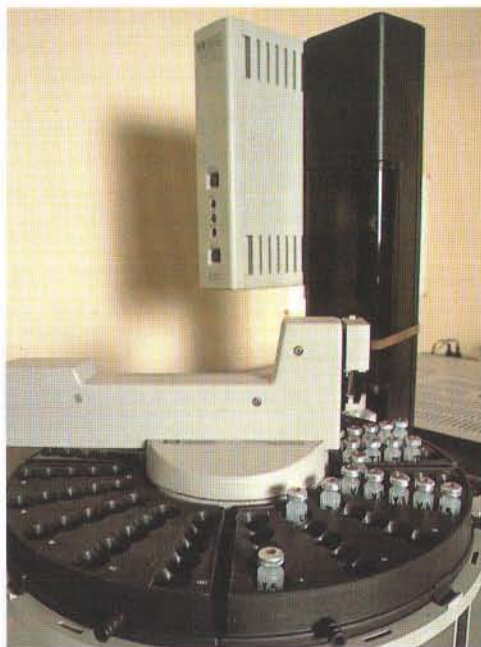
veer twee weken voordat het testosteronenaan-
thaat volledig gesplitst is en alle testosteron is
vrijgekomen.

Andere anabole steroïden zijn in feite afge-
leid van testosteron en worden ook in onver-
sterde vorm door de lever afgebroken. On-
derling kunnen deze derivaten nog verschillen
met betrekking tot de affiniteit voor het bloed-
eiwit SBG en voor de receptoren in de doelwit-
organen, de werking die ze daar hebben, de
verblijftijd in het lichaam en de snelheid waar-
mee ze door de lever worden afgebroken.

Het speurwerk naar geneesmiddelen die zijn
afgeleid van testosteron is vooral gericht op
het vinden van derivaten die wel het anabole
effect hebben, maar geen androgene werking
en ook geen remming van de natuurlijke tes-
tosteronproductie geven. Dit doel is maar ten
dele bereikt: het blijkt heel moeilijk om de
anabole werking van de andere effecten te
scheiden. Het beste resultaat is te verwachten
van testosteronderivaten die niet kunnen wor-
den omgezet in DHT of oestradiol, met andere
woorden die geen androgene (DHT) of feed-
backremmende (oestradiol) werking krijgen.

Een voorbeeld zijn derivaten van *nor-
testosteron* (afb. 3). Ook deze stoffen moeten
als depotpreparaat in de spier worden ingespo-
ten om te voorkomen dat ze door de lever wor-
den afgebroken. De verblijftijd in het lichaam
wordt dan zeer lang: tot een half jaar. Doordat

bij nortestosteron en aanverwante stoffen de
methylgroep op plaats 19 ontbreekt, kunnen
deze derivaten niet worden omgezet in oestra-
diol. Niettemin blijken ze in hoge doses de vor-
ming van GnRH, LH en FSH te remmen. Er
is dus toch een zekere feed-backremming. Om-
zetting tot stoffen die op DHT lijken heeft tot
op zekere hoogte wel plaats, maar de omzet-
tingsprodukten zijn veel minder werkzaam



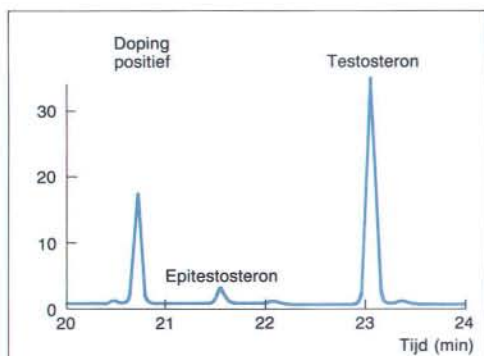
6

dan DHT zelf. Al met al voldoen de van nor-
testosteron afgeleide stoffen hierdoor niet vol-
ledig aan de hierboven gestelde eisen.

Een andere lijn in het onderzoek is de ont-
wikkeling van anabole steroïden die toch via
de mond kunnen worden ingenomen. Om deze
stoffen te beschermen tegen afbraak in de le-
ver moet aan het koolstofatoom op plaats 17
van testosteron een methylgroep worden aan-
gebracht. Een stof als *methyltestosteron* heeft
een langere verblijftijd in het lichaam dan
oraal toegediend (nor)testosteron, maar nog
niet zo lang als die van de depotpreparaten.
Het bij hardloper Ben Johnson aangetroffen
stanozolol behoort tot deze groep.

Bijwerkingen

Het gebruik van anabole steroïden kan ernstige bijwerkingen hebben, afhankelijk van het gebruikte middel, de dosis, de wijze van toediening, de duur van het gebruik, de leeftijd, het geslacht en de algemene gezondheidstoestand van de gebruiker. Lage doses kunnen bij vrouwen al tot menstruatiestoornissen, een mannelijke stem en baardgroei leiden. Bij een vrouwelijke foetus kunnen anabolica rond de achtste week van de ontwikkeling zelfs geslachtsveranderingen veroorzaken. Bij kinderen kunnen groeistoornissen en afwijkingen in de ontwikkeling van de geslachtsorganen optreden. Een ander bekend effect is dat de epifyse schijven in de beenderen, de zone waarin de botgroei plaatsheeft, te vroeg verbenen, waardoor de groei ophoudt.



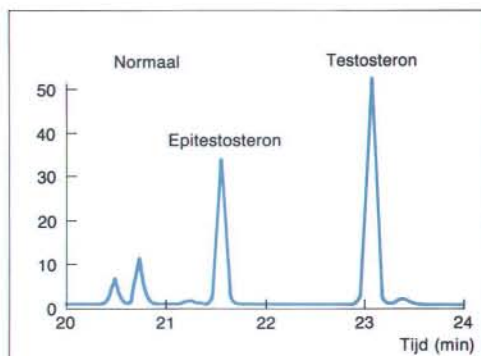
7

Bij gezonde mannen levert een kortdurende behandeling met een depotpreparaat weinig schade op. Wel ziet men vaak puistjes (*acne*) als gevolg van een verhoogde activiteit van de talgklieren in de huid. Bij hoge doses treden vaak *oedemen*, onderhuidse vochtophopingen op, terwijl ook een verhoogde kans op hart- en vaatziekten is aangetoond. Wanneer anabole steroïden langdurig en in hoge doses worden gebruikt, kan als gevolg van feed-backmechanismen de testosteronproductie onderdrukt worden, wat tot verkleining van de testes en steriliteit kan leiden. Eenmaal ontstane steriliteit kan tot maanden na het staken van de behandeling voortduren.

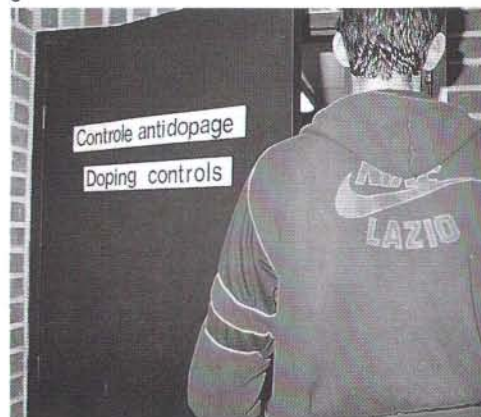
Oraal ingenomen methylderivaten van testosteron worden weliswaar niet in de lever afgebroken, maar passeren dit orgaan wel en kunnen daar in het voorbijgaan allerlei afwijkingen veroorzaken. Bekend zijn het optreden van geelzucht en van levertumoren. Deze kunnen meestal pas ontstaan na maandenlang gebruik van betrekkelijk hoge doses. Zeldzamer is het optreden van *peliosis hepatica*, waarbij bloed zich ophoopt in de lever en er ernstige bloedingen ontstaan.

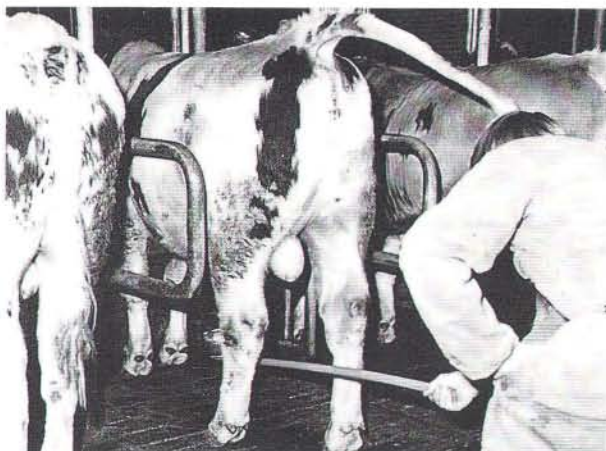
Gebruik in de sport

Hoewel de medische toepassingen van testosteron en andere anabole steroïden nogal beperkt zijn, bestaat er in de sportwereld veel belangstelling voor deze stoffen vanwege hun spieropbouwende effect. Ook in de veehouderij



8





7. Een van de anabole steroïden die soms door sportlieden wordt gebruikt is testosteron, toegediend in de vorm van testosteronenanthaat. In de urine van een 'schone' mannelijke atleet komen ongeveer gelijke hoeveelheden testosteron (T) en epitestosteron (EpiT) voor (rechts). Toediening van testosteron verandert deze verhouding. Wanneer er meer dan zes maal zoveel T als EpiT wordt gevonden (links), is de atleet dopingpositief.

8. Omdat sommige anabolen vrij snel uit het lichaam verdwijnen, gaan stemmen op om controles ook bij de training te houden.

9. Anabole hormonen zijn in de veehouderij verboden om te voorkomen dat de hormonen, of residuen ervan, in het vlees terechtkomen. Hier neemt men een urinemonsters bij een jonge stier.

worden anabolica wel gebruikt als 'groeihormoon'. In de VS is dit onder bepaalde omstandigheden wel toegestaan, wat een rol speelt in de dreigende handelsoorlog tussen de VS en de EG, met rundvlees als inzet.

In de sport worden anabole steroïden gebruikt om in combinatie met training de spierkracht en de aanmaak van rode bloedcellen te vergroten, of om sneller te herstellen na een uitputtend seizoen. Het is niet eenvoudig om prestatieverhogende werking van anabolica bij sporters aan te tonen, omdat sportprestaties ook van andere factoren afhankelijk zijn, zoals conditie, training en techniek. Uit het onderzoek van dopinglaboratoria over de hele wereld blijkt dat testosteron, nortestosteron en de methylderivaten metenolon, oxandrolon en stanozolol het meest gebruikt worden, vooral door bodybuilders en krachtsporters. Nortestosteron is daarom veel aangetroffen, omdat het als depotpreparaat ingebracht, zeer lang in de urine aantoonbaar is. Sinds dat bekend is, zijn veel gebruikers overgestapt op orale preparaten die echter veel schadelijker zijn voor de gezondheid.

Bij overmatig gebruik van anabolica valt de normale testosteronproductie stil. Sporters zullen ook al vanwege de psychische effecten anabolica tijdens wedstrijden gebruiken. Wanneer zij worden gecontroleerd, zal men hen altijd op het gebruik ervan betrappen. Die afhankelijkheid kan zo ver gaan dat een sporter in een kliniek opgenomen moet worden voor een ontwenningsskuur.

Veel kleiner is de 'pakkans' wanneer kleine hoeveelheden anabolica tijdens de training gebruikt worden. Bij trainingen controleert men nog niet en wanneer men ruim voor een wedstrijd met het gebruik stopt, zijn de anabolica door het lichaam afgebroken op het moment dat er controles plaatsvinden. De anabole steroïden blijven de belangrijkste spierversterkers bij krachtsporters. Intussen wordt geëxperimenteerd met het gebruik van LH, FSH en niet-steroïde groeihormonen.

Dit artikel is voor ons bewerkt door drs G.P.Th. Kloeg uit Utrecht.

Literatuur

- Chan L, O'Malley BW. Mechanism of action of the sex steroid hormones. *New Engl. J. Med.* 1976; 294: 1322-1328.
Kochakian CD. Anabolic-androgenic steroids. Berlin/Heidelberg: Springer, 1976.
Werff ten Bosch JJ van der et al. Geslachtshormonen - Regelaars onder controle? *Cahiers Biowetenschappen en Maatschappij* 1985; 10; 1.

Bronvermelding illustraties

- Peter Ginter/ABC-press, Amsterdam: pag. 230-231, 8.
I. Bich/Sygma, ABC-press, Amsterdam: 5.
P. Bourseiller/Sygma, ABC-press, Amsterdam: 6.
Dr. R.W. Stephany, RIVM Bilthoven: 9.

Onder redactie van ir. S. Rozendaal.

HOMO'S EN HUN HERSENEN

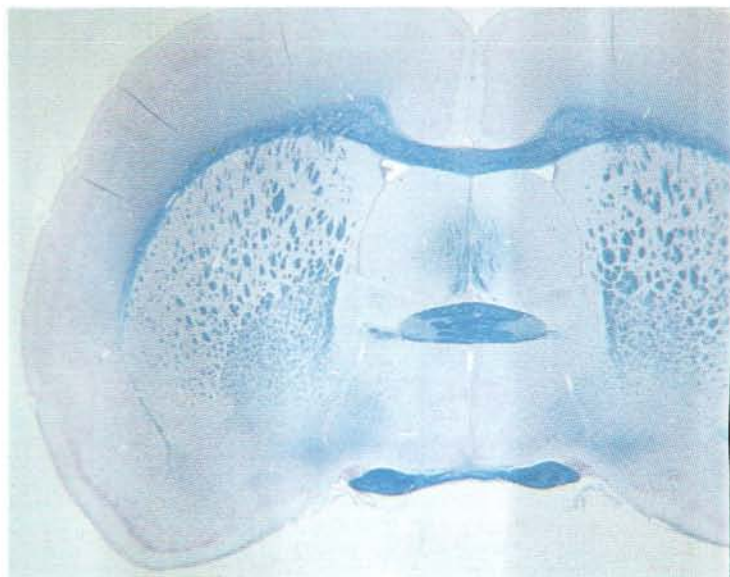
Simon Rozendaal

De kern van de controverse rond neurobioloog Swaab is onbegrip voor de natuurwetenschappelijke werkwijze

Begin februari stonden de media in Nederland op hun kop naar aanleiding van het onderzoek van prof dr Dick Swaab. De Amsterdamse hoogleraar neurobiologie en directeur van het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek had gevonden dat bij mannelijke homoseksuelen een bepaald onderdeel in de hersenen tweemaal zo groot is als bij heteroseksuele mannen en dit onderzoek maakte veel emoties los.

Nu de kruitdampen opgetrokken lijken, is het aardig om de affaire in alle rust nog eens te analyseren. Per slot van rekening staat de natuurwetenschap niet dagelijks in het brandpunt van de belangstelling en leren dit soort affaires veel over de positie van de wetenschap in de samenleving.

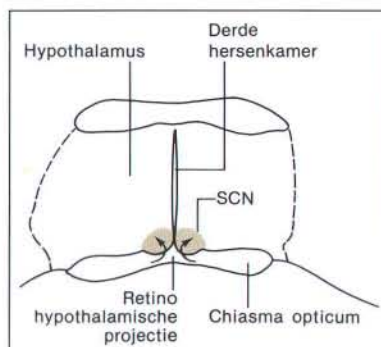
De feiten. Swaab, die als hersenonderzoeker een zeer goede naam heeft in Nederland en daarbuiten, onderzocht de hersenen van vijftien AIDS-patiënten. Hij was benieuwd naar de oorzaak van de dementie die veel AIDS-patiënten vertonen. Zoals het vaker gaat in de wetenschap vond hij iets anders. En passant keek Swaab, die al in zijn inaugurele rede van 1980 blijk had gegeven van zijn belangstelling voor een eventuele biologische basis van homoseksualiteit, naar de hypothalamus van de AIDS-patiënten.



Dat was logisch want Swaab heeft waarschijnlijk de grootste hypothalamuscollectie ter wereld. De afgelopen zes jaar heeft hij zo'n 150 hypothalami verkregen, "lopend van zwangere vrouwen tot bejaarden", zoals hij zelf zegt. Het lag dus voor de hand dat Swaab ook even door de microscoop naar de hypothalami van de AIDS-patiënten keek. Vervolgens deed hij een opmerkelijke ontdekking: een minuscuul onderdeel van die hersenkwab, de zogenoemde *suprachiasmatische kern* (de 'biologische klok') was bij al-

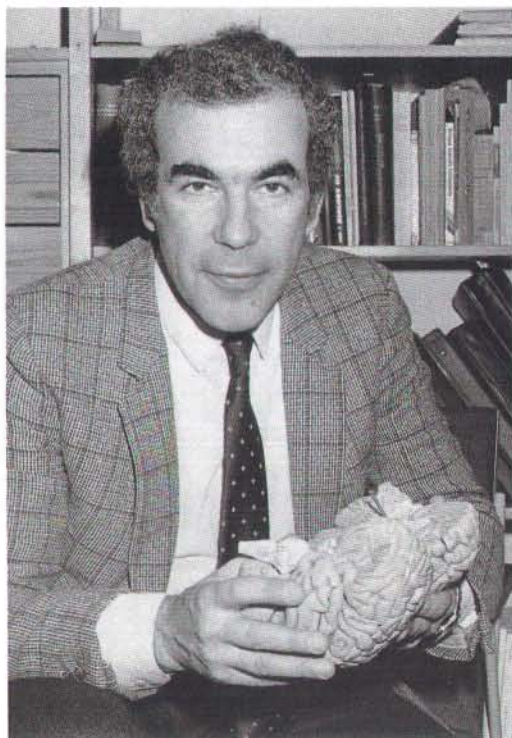
le vijftien zo'n tweemaal zo groot als verwacht.

Van deze vondst deed Swaab kond in het blad *Academie Nieuws*, het mededelingenblad van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen, waarbij Swaabs instituut is aangesloten. Hans van Maanen, de alerte wetenschapsredacteur van het Amsterdamse dagblad *Het Parool* las het en vroeg om een interview. Swaab, die uitgesproken opvattingen heeft over de taak van de wetenschap om zich via de media te verantwoorden over het be-



Links: Doorsnede door rattehersen. Vlak boven de onderste donkerblauwe laag ligt de superchiasmatische kern (SCN in de tekening).

Onder: Swaab (ANP-foto).



steedde belastinggeld, sprak open met Van Maanen – ook over het onderzoek met de vijftien AIDS-patiënten dat nog niet ter publikatie aan een wetenschappelijk tijdschrift was aangeboden.

Het resultaat stond op zaterdag 4 februari in *Het Parool*. Het was de opening in de bijlage van *Het Parool* met als kop 'Het brein achter de ho-

moseksualiteit'. Daarnaast was er een *aankeiler* op de voorpagina met als kop 'Hersen bij homo's anders' en als onderkop 'AMC-neurobioloog Swaab ziet mogelijk verband'. Nu gaat het met *Het Parool* helaas niet zo goed, steeds minder mensen zijn op het dagblad geabonneerd en dus was het onderzoek van Swaab voor het

overgrote merendeel van Nederland waarschijnlijk onopgemerkt gebleven. Op zaterdagavond opende het NOS-televisiejournaal echter met dit item.

Vervolgens gingen radio en televisie – altijd op zoek naar iets nieuwswaardigs in het weekeinde – driftig door en vroegen allerlei mensen (die het oorspronkelijke stuk in *Het Parool* waarschijnlijk in het geheel niet hadden gelezen) om commentaar op Swaabs onderzoek. Zo meldde het journaal op zondagavond dat het PPR-Kamerlid Peter Lankhorst over de affaire vragen ging stellen aan minister Deetman.

Bij het lezen van de maandagochtendkranten bleek er inderdaad van een heuse *affaire* sprake te zijn. Lankhorst ging vragen stellen, bestuurslid K. Spanjer van de Nederlandse Vereniging tot Integratie van Homoseksualiteit COC en prof Rob Tielman, hoogleeraar *homo-studies* in Utrecht waren verontwaardigd en plaatsten allerlei kanttekeningen bij Swaabs onderzoek.

Vervolgens nam de verontwaardiging gestaag toe. Ook de Stichting DES-actiegroep, de Belangenvereniging Mensen met Aids en de Jhr Mr J.A. Schorerstichting (eveneens een belangenvereniging van homoseksuelen) spraken zich tegen Swaabs onderzoek uit. Tal van ingezonden brieven schrijvers klommen in de pen en Swaab vertelde later in *Het Parool* door tientallen mensen bedreigd te zijn en 's nachts pesterig uit zijn bed gebeld te worden.

Overigens ging ook gestaag de nuchterheid doorklinken in de mediareacties. Verschillende columnisten (Max Pam in *NRC Handelsblad*) en auteurs van opiniërende artikelen (prof Eric Jurgens in *Het Parool*) plus de achtergrondver-

halen van eigen redacteurs in vooral *NRC Handelsblad* en *De Volkskrant* vroegen hardop: waarom zou Swaab dat onderzoek eigenlijk niet mogen doen?

Medicalisering

Conclusie nummer één is dat belangenverenigingen van homoseksuelen uiterst bevreesd zijn voor een medicalisering van homoseksualiteit. homoseksuelen zijn door de eeuwen heen gediscrimineerd en soms zelfs vervolgd – zo was homoseksualiteit in de Tweede Wereldoorlog, net als jood- en zigeuner-zijn, een aanleiding om in een concentratiekamp te belanden.

De medische stand heeft in deze allesbehalve een goede reputatie want artsen hebben tot voor kort hun hele repertoire op homoseksuelen losgelaten met de bedoeling deze 'ziekelijke afwijking' te verhelpen. Daarbij komt dat er in de medische stand een traditie van ingrijpen bestaat. Artsen willen graag namens de medemens het lot van diezelfde medemens verbeteren en doen dat als het moet zelfs tegen de zin van dezelfde medemens in 'omdat zij weten wat goed voor ons is'.

Met andere woorden, het wantrouwen uit homoseksuele hoek tegen Swaab is begrijpelijk. Wat er vervolgens met dat wantrouwen gedaan is daarentegen niet. Verschillende woordvoerders van belangenverenigingen van homoseksuelen hebben zich op een uiterst twijfelachtige manier uitgelaten. Veel van die reacties blijken ook voort te komen uit een verkeerde taxatie van het belang en een onbegrip van de essentie van wetenschappelijk onderzoek.

Zo zei K. Spanjer, secretaris van het COC-bestuur in het *Algemeen Dagblad* van 7 fe-

bruari: "Er moet een gedachte achter zitten, anders ga je niet naar dergelijke verschillen op zoek." Die gedachte die er achter zou moeten zitten is dat Swaab en consorten door een chirurgische of hormonale oorzaak homoseksualiteit zouden willen verhelpen. Ik geloof dat eerlijk gezegd niet. Daarbij baseer ik me enerzijds op mijn indruk van Swaab zelf, die ik als een oprecht nieuwsgierige beoefenaar van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek zie.

Ook denk ik dat, althans in Nederland, de periode achter ons ligt waarin homoseksuali-

ders? Moest Swaab bewust de hypothalamus overslaan omdat de AIDS-patiënten voor hun overlijden geen nadrukkelijke toestemming hadden gegeven om naar de eventuele oorzaak van homoseksualiteit te kijken? Wie zo redeneert heeft geen enkel besef hoe de natuurwetenschap praktisch te werk gaat.

Toch deed bijvoorbeeld prof Rob Tielman, die grote naam heeft verworven in het onderzoek naar de mogelijkheid van gedragsverandering bij homoseksuelen als mogelijkheid om de risico's op AIDS te verminderen, dat. Tielman heeft het onderzoek van

Moest Swaab bewust de hypothalamus overslaan, omdat de AIDS-patiënten voor hun overlijden geen nadrukkelijke toestemming hadden gegeven om naar de eventuele oorzaak van homoseksualiteit te kijken?

teit als een afwijking werd gezien en vermoed dat het in de meeste min of meer beschaafde landen zo is.

De crux is echter dat Spanjers opmerking nonsens is: dat men om iets te vinden daar naar gezocht zou moeten hebben. De geschiedenis der wetenschap zit vol met voorbeelden van mensen die belangwekkende ontdekkingen deden terwijl ze naar iets anders op zoek waren.

Het is alleszins waarschijnlijk – sterker, het ligt zelfs voor de hand – dat Swaab gewoon op zoek was naar de oorzaak van dementie bij AIDS-patiënten toen hij in de hersenen van de vijftien overledenen zocht en daarbij dacht: laat ik ook even de hypothalamus meenemen. Hoe kan dat an-

Swaab in tal van media ter discussie gesteld, omdat Swaab geen officiële toestemming zou hebben gevraagd aan de AIDS-patiënten om hun hersenen op homoseksualiteit te bekijken.

Tielman suggereerde – alweer in *Het Parool* – dat Swaab een 'verborgen anti-homoseksuele agenda' zou hebben.

In een ingezonden brief in *Het Parool* werd Swaab door iemand anders zelfs met nazi-artsen vergeleken: "Werden vijftig jaar geleden schedelvormen aangedragen om Unterrassen van Herrenrassen te kunnen onderscheiden, daar wordt nu de schedelinhoud misbruikt om 'volgens de natuur' homo's van hetero's te scheiden."

Simplistisch model

Dergelijke reacties overschieten hun doel enorm. Wie zich verdiept heeft in Swaabs onderzoek, weet dat hij juist een genuanceerde positie inneemt ten opzichte van collega's als de Oostduitse endocrinoloog Dörner die wel regelmatig flirt met de gedachte dat de afwijking homoseksualiteit door medische ingrepen verholpen zou kunnen worden. Er zit natuurlijk in de discipline waar Swaab een vertegenwoordiger van is best het een en ander waar de nodige vraagtekens bij zijn te plaatsen. Zo is een belangrijk deel van het onderzoek van mensen als Dörner gebaseerd op een ongehoord simplistisch diermodel van seksualiteit. Homoseksualiteit wordt bijvoorbeeld opgevat als vrouwelijk gedrag: als mannetjesratten zich laten beklimmen door andere mannetjesratten, onder invloed van chirurgische ingrepen of toediening van hormonen, dan heet dat

door de knieën gaan een diermodel voor homoseksualiteit. Met andere woorden: mannelijke homoseksuelen zijn vrouwen met een penis en lesbiennes zijn mannen met een vagina.

Dat is natuurlijk slecht denken en slechte wetenschap en het zou volkomen terecht zijn als het COC en Tielman daar de nadruk op vestigden. Dat deden ze echter niet. Ze hadden het over Swaabs onderzoek, waar niet naar elkaar beklimmende ratten maar naar menselijke hersenen werd gekeken.

En dan doet zich inderdaad de vraag voor waarom daar niet naar gekeken zou mogen worden. Juist een samenleving die als beschavingskenmerk homoseksuelen niet discrimineert, kan het zich veroorloven om te onderzoeken waarom homo's anders zijn. Want anderszins is toch een van de hele leuke aspecten van onze samenleving? Vrouwen zijn gemiddeld anders dan mannen, mensen uit Gro-

ningen en Friesland zijn anders dan Brabanders en Limburgers en er is ook verschil tussen mensen die op iemand van hetzelfde of op iemand van het andere geslacht vallen. Is het niet fascinerend als iemand als Swaab zou kunnen achterhalen in welke stoffelijke aspecten die twee seksuele voorkeuren verschillen?

Zover is het natuurlijk nog lang niet. Swaab heeft niet meer dan een verband gesignaleerd en zelf is hij de eerste – ook in het interview in *Het Parool* – die voortdurend zegt dat zo'n verband allesbehalve causaal is. Dat nu blijkt voor veel mensen een te gecompliceerde redenering.

Het PPR-Kamerlid Lankhorst vroeg bijvoorbeeld aan minister Deetman of het wetenschappelijk verantwoord was op grond van dit onderzoek "enige conclusies te trekken over de oorzaak van homoseksualiteit." Lankhorst is een van die mensen, die zodra ze constateren dat wanneer de zon schijnt er tevens veel mensen ijsjes eten, vermoeden dat dit een causale relatie is: wanneer maar genoeg mensen een ijsje kopen, gaat de zon wel schijnen.

De Oorzaak

Dezelfde fout is natuurlijk ook door het NOS-journaal gemaakt. Dat brengt ons bij de oorzaak van het gekrakeel. Swaabs onderzoek waarin hij een verband aantoonde dat hoogstens het begin van een eventueel kijken naar mogelijke 'oorzaken' van homoseksualiteit impliceert, had nooit de opening van het NOS-journaal mogen zijn. Het Journaal is er voor nieuwsfeiten. Als Swaab bij wijze van spreken onomstotelijk had vastgesteld dat het hebben van een dominante moeder omstreeks het derde



Swaabs opponent prof. Rob Tielman
(Foto: Maarten Hartman).

levensjaar de concentratie van bepaalde hormonen sterk doet stijgen bij jongetjes; dat aldus een bepaald hersendeel groter wordt en vervolgens een homoseksueel ontstaat, ja, dan was er wat voor te zeggen geweest. Maar in dit geval ging het om een statistische relatie met heel veel slagen om de arm en een ingewikkelde theorie erachter.

De enige reden natuurlijk dat het Journaal er op zaterdag 4 februari mee opende, was dat men bij het Journaal dacht

dat het eigenlijk om De Oorzaak van homoseksualiteit ging. Het gevolg was in elk geval dat heel veel kijkers naar het Journaal dat ook dachten, gezien alle reacties in de daaropvolgende dagen.

Al met al is het eens te meer een bewijs dat de televisie ernstig achterloopt bij de schrijvende media als het om gecompliceerde wetenschappelijke vraagstukken gaat. Men heeft niet genoeg gekwalificeerde journalisten in huis om de portee ervan te kunnen we-

gen en men kan het niet evenwichtig brengen.

Ook bewijst de affaire-Swaab dat het inmiddels hoog tijd wordt dat in de basisopleiding van elke Nederlander een aantal noties over natuurwetenschap komt. Hoe onderzoekers te werk gaan, het belang van relativering en nuancering bij wetenschappelijke waarheden, de relatie tussen zonneschijn en ijsjes-eten, enzovoort. Want er komen vast en zeker nog meer affaires als die van Swaab.

Dat het goed fout zit met ons milieu, daar is iedereen het wel over eens. Ook is het bijna een gemeenplaats om te stellen dat de mens anders moet omgaan met de weinige natuur die hem nog rest. Moeilijker is het om in deze discussie een origineel standpunt in te nemen.

Zo niet voor filosoof dr Hans Achterhuis. In zijn laatste boek 'Het rijk van de schaars-te' ontrafelt hij de oorsprong van het milieuprobleem. "Het milieuprobleem heeft niet zozeer te maken met de verhouding van mens tot de natuur maar veeleer met de maatschappelijke en intermenselijke verhoudingen. Om de relatie mens-natuur te veranderen is dus een andere sociale omgangsvorm noodzakelijk. Een omgangsvorm die niet dwingt tot onderlinge concurrentie en het creëren van schaarste", luidt zijn conclusie.

Achterhuis is docent sociale filosofie aan de Universiteit van Amsterdam. Sinds 1 september is hij vanwege het Humanistisch Verbond benoemd tot bijzonder hoogleraar in de wijsbegeerte aan de Landbouwniversiteit Wageningen.



ET MILIEU ALS VROUW

Peter de Jager

Filosoof prof dr Hans Achterhuis over de overheersing van de natuur

gen. Zijn colleges over de verschillende natuurvisies en hun gevolgen voor het milieu trekken volle zalen. "Deze aandacht is tekenend en tegelijk hoopvol voor de toekomst," meent hij.

Hoe dient die nieuwe relatie tussen mens en natuur er volgens u uit te zien en hoe is die te bereiken?

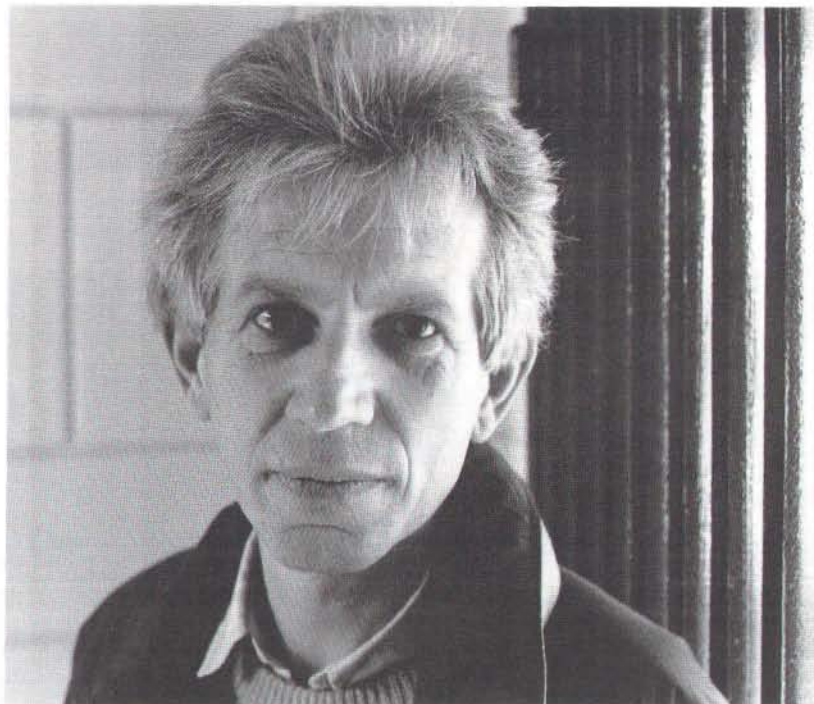
Achterhuis: "We moeten de natuur niet langer overheersen en louter zien als een machine die grondstoffen produceert voor de mensheid. De natuur wordt nu materieel uitgebuit ten behoeve van de mens, omdat wij ons hoger achten. Daarentegen dienen we meer respect te tonen voor de aarde en te streven naar wat Marx 'het humanisme van de natuur' noemde."

"Ik wil niet zo ver gaan als sommige ecosofen die weer helemaal terug willen naar de

natuur. Zij geven een te romantisch beeld van het in symbiose samenleven met de natuur. Zo is het voor ons westerlingen immers onmogelijk een religieuze natuurbeleving te ondergaan, zoals de Indianen die kennen. Wij kunnen de natuur hooguit meer eerbiedigen."

"Die verandering in de grondhouding tot de natuur is vergelijkbaar met de moeizame speurtocht naar de ziel door Tereza in de roman 'De ondraaglijke lichtheid van het bestaan' van Milan Kundera. Eerst zag ze haar lichaam als zielloos en louter mechanisch. Maar door de confrontatie met de ware liefde voor Thomas ontdekt zij haar eigen ziel, haar reden van bestaan. Zo moet ook de natuur een integraal onderdeel worden van ons dagelijks leven."

"De ontwikkeling van een nieuwe natuurverhouding



**Hans
Achterhuis
(Foto: Bob
Bronshoff/
Hollandse
Hoogte).**

vereist een andere mentaliteit. Het gedrag van de mens wordt sinds de moderne tijd, die eind 16de eeuw begon, bepaald door anderen. De meeste mensen rijden tegenwoordig in een auto omdat iedereen het doet. René Girard noemt dat *mimetische begeerte*. Wat de een heeft, wil de ander ook. Ik neem zondermeer aan dat bijna iedere individuele Nederlander de natuur een goed hart toedraagt. Toch lijkt het individuele natuurbesef van acht miljoen toekomstige autobezitters de natuur te vernietigen. Daarom moeten we af van verhoudingen die ons dwingen met elkaar te concurreren. Alleen dan kan de kunstmatig gecreëerde schaarste worden opgeheven."

Maar dat kan pas als de mogelijkheden er zijn om deze idyllische gedachten om te

zetten in daden. Ontbreekt het daar niet aan in de praktijk?

"Inderdaad. De ozonlaag wordt steeds dunner. Dat staat als een paal boven water en ieder is bang voor de gevolgen. Toch kan niemand er individueel iets aan veranderen. Daarom moet het de mensen mogelijk worden gemaakt te kiezen voor bijvoorbeeld het niet gebruiken van spuitbussen, het inwisselen van koelkasten en dergelijke. Pas als die keuzes een vanzelfsprekend onderdeel worden van het leven is het mogelijk om daadwerkelijk bij te dragen aan milieuzorg. Het is dan ook een gotspe dat minister Nijpels steeds maar komt met de meest prachtige ideeën en plannen, zonder die handen en voeten te geven. Maar daar moet ik gelijk bij aantekenen dat Nijpels niet beschikt over een georganiseerde achter-

ban. Zo is minister Braks in staat menige milieumaatregel tegen te houden, omdat de boeren die achter hem staan een vuist kunnen maken."

In maart komt de regering met een nationaal milieubeleidsplan. Daarin staat een duurzame omgang met het milieu centraal. Is dat niet een hele verbetering?

"Zonder meer. Alleen wordt in elke studie over duurzame milieu-ontwikkeling, zoals het Brundtland-rapport en het laatste rapport van de Club van Rome (Voorbij de grenzen van de groei), nog steeds uitgegaan van economische groei. Vanuit het milieu geredeneerd lijkt het mij echter zinvoller om niet de groei centraal te stellen, maar de duurzaamheid van het milieu. Als die duurzaamheid toevallig niet spoort met groei dan moet je dat aanvaarden.

Maar dat is op dit moment politiek vrijwel onhaalbaar. Men is nog lang niet genezen van het groeitrauma. Zo was destijds zelfs voor Den Uyl het alternatieve energiescenario niet bespreekbaar in de PvdA, simpelweg omdat dat plan uitging van nulgroei. Niet groeien heeft ingrijpende gevolgen voor een exporteconomie als de onze. Daarom zal een ommezwaai in het denken over milieu gepaard moeten gaan met een andere economie. Een economie die meer gericht is op zelfvoorziening en minder op groei."

Is dat een reële visie?

"Gedeeltelijk. Ik heb eigenlijk twee mogelijke toekomstvisies. Het is denkbaar dat er een zodanige toename plaatsvindt van milieurampen en natuurvernietiging dat het op een gegeven moment voor ieder duidelijk wordt dat er resoluut moet worden ingegrepen. Een beperkt aantal mensen zal terwille van het voortbestaan van de mensheid van bovenaf strenge regels opleggen. Bijvoorbeeld voorschriften voor beperking van het autogebruik en de landelijke verplichting tot het jaarlijks inplanten van een minimum aantal hectaren bos. Dat schrikbeeld komt neer op een soort ecofascisme."

"Daarnaast zie ik een veel aardiger optie. De discussies die nu plaatsvinden kunnen zich als een olievlek uitbreiden. Er kan zoveel maatschappelijke druk ontstaan dat er redelijke veranderingen langs democratische weg tot stand komen. Wat dat betreft werkte Tsjernobyl als een katalysator. Sinds die kernramp prijkt vrijwel op ieder partij-program milieuzorg bovenaan. Als je inderdaad weet dat binnen een straal van 50 kilometer van de centrale geen bewoning meer mogelijk

is, dan kan je dat voor het dichtbevolkte Nederland op andere gedachten brengen over kernenergie. Dank zij de perestroika kennen we bovendien de immense kosten voor het schoonmaken van het gebied. Dergelijke argumenten spelen duidelijk mee bij een standpuntbepaling over kernenergie en het milieu."

"Zolang er geen duidelijke keus is gemaakt voor de richting die het milieubeleid moet uitgaan, blijft het laveren tussen de anarchie van dit moment en het ecofascisme dat als een zwaard van Damocles boven ons hoofd hangt."

Moeder Aarde

In zijn boek 'Het rijk van de schaarste' trekt Achterhuis een verrassende parallel tussen de overheersing van de natuur en de onderdrukking van de vrouw. De natuur werd tot aan het eind van de Middeleeuwen gezien als 'Moeder Aarde', die rijkelijk laat delen in haar overvloed. De landbouw werd gezien als een huwelijk met de aarde. Maar bij de opkomst van de natuurwetenschappen veranderde dit natuurbeeld. De wetenschapper moet volgens

Francis Bacon, de vader van de moderne natuurwetenschap, de natuur onder druk zetten, hij penetreert en onderwerpt haar. "De Natuur verraaft haar geheimen eerder wanneer zij onder druk staat en in de greep van de



techniek is, dan wanneer zij in haar natuurlijke vrijheid wordt gelaten," oordeelt Bacon. "De ware zonen van de kennis moeten steeds dieper in de Natuur doordringen om een weg in haar binnenste te banen. Zie, ik leid de Natuur

Moravië, Bohemen en Schotland de eerste mijnbouw ontwikkeld. De mensen die mijnbouw bedreven werden diep veracht. Zij werden gezien als uitschot van de samenleving en in verschillende plaatsen was het zelfs verboden hen in

"Het is dus niet vreemd dat de bevrijding van de natuur uit de wurggreep van de mens het felst wordt gepropageerd door vrouwelijke wetenschappers. Zo bepleit de Amerikaanse milieufilosofe C. Merchant in haar boek 'The death of nature' voor een verbond tussen milieu- en vrouwen-groeperingen. Samen kunnen zij zich hard maken voor wat je zou kunnen noemen de milieu-emancipatie."

De groei-ideologie van de moderne mens heeft volgens u geleid tot schaarste. U beweert in uw boek dat schaarste niet voorkomt in primitieve samenlevingen. Een moeilijk te verdedigen stelling lijkt mij.

Achterhuis: "Ja, die opvatting strookt niet erg met de heersende Westerse gedachte over de Derde Wereld. Wij denken altijd dat primitieve volken honger lijden en schaarste kennen. Maar het is juist andersom. Wij kennen schaarste, die we nota bene zelf hebben bewerkstelligd. Uit antropologisch onderzoek blijkt duidelijk dat er in traditionele samenlevingen geen permanente behoefte bestaat om te groeien en uit te breiden. Massale volksverhuizingen gebeuren alleen om de bevolkingsdruk te verlichten. Bij hongersnoden in ontwikkelingslanden wordt het beschikbare voedsel zelfs nog verdeeld. Zo iets is in het westen ondenkbaar. Solidariteit ontbreekt volledig in de Westerse mentaliteit."

Toch doen veel industrielanden aan ontwikkelingshulp. Hoe moet je dat dan zien?

"Als groei in eigen land niet meer mogelijk is, wijkt men uit naar de Derde Wereld. In dat licht moet je ontwikkelingshulp plaatsen. Ontwikkelingsprojecten hebben vooral



Mijnwerkers in het binnenste van Moeder Aarde
(Foto: DSM)

Een vrouwenproject van de Vereniging Milieu-defensie
(Foto: VMD)

tot u met al haar kinderen, zodat zij tot dienst onderworpen kan worden en u haar tot slavin kunt maken." Saillant detail is dat Bacon naast wetenschapper ook inquisiteur was, die heksen naar de brandstapel bracht.

Achterhuis: "Die strijd tussen de traditionele, meer holistische benadering van de natuur en de natuurwetenschappelijke spitste zich toe op de mijnbouw. Mijnbouw werd door tegenstanders gezien als een soort verkrachting van Moeder Aarde. Aan het eind van de Middeleeuwen werd in

gewijde grond te begraven. Tot ongeveer 1500 vinden er verhitte debatten plaats over de vraag of mijnbouw geoorloofd is. Maar in het begin van de 16de eeuw is het pleit beslecht. Mijnwerkers en smeden staan al gauw model voor de nieuwe klasse van natuurfilosofen. Kortom, de vrouwelijke natuur was definitief teruggebracht van een voedende moeder tot een bron van geheimen die moet worden ontsloten voor economisch voordeel. Te zelfder tijd werd de vrouw onderworpen door de man."

nadelige effecten. Traditionele culturen worden kapotgemaakt door de contacten met de westerse wereld. De rijke westerling biedt louter door zijn aanwezigheid een voorbeeld dat men wil navolgen. Een landbouwdeskundige kan nog zo zijn best doen om de cassaveteelt te verbeteren, maar als hij zelf iedere dag bruin brood eet maakt dat

weinig indruk. Bij alle contacten met de Derde Wereld dienen wij als voorbeeld. Dat is een hardnekkig dilemma waar ook het laatste rapport van de Club van Rome nadrukkelijk op wijst. Het is onvoorstelbaar dat de arme landen ooit het niveau van consumptie en energieverbruik zouden halen van de industrielanden."

"Neem het broeikas effect. Als China werkelijk alle kolenvoorraden gaat gebruiken om evenveel energie op te kunnen wekken als wij, dan gaat de temperatuur binnen zeer korte tijd omhoog. Maar kun je China zeggen dat het niet zoveel energie per hoofd mag gebruiken als wij? Dat recht hebben we alleen als we zelf anders gaan leven."

In 1984 heeft de Commissie van Advies voor Dierproeven (CAD) op verzoek van de regering een rapport opgesteld over de wijze waarop men de wenselijkheid van dierproeven moet vaststellen. De CAD kwam tot de conclusie dat er geen algemene richtlijnen te geven zijn over de toelaatbaarheid daarvan. Het al dan niet gebruiken van proefdieren dient men daarom volgens de CAD te baseren op ethische toetsingsprocedures. Dat betekent dat er een 'ethische dialoog' plaats moet hebben over de vraag of het belang van het experiment voor de mens opweegt tegen het ongerief dat men de proefdieren berokkent.

Deze afwegingen kan men het best per instituut maken en om dat te realiseren zou men volgens de CAD in elk onderzoeksinstituut een Dierexperimentcommissie (DEC) moeten instellen. De Nederlandse Vereniging van Vergunninghouders Dierproeven heeft in 1986 een enquête gehouden en daaruit is gebleken dat de meeste instellingen inmiddels zo'n DEC hebben. Staatssecretaris Dees heeft onlangs aan de Kamer laten weten dat hij van plan is deze commissies een wettelijke basis te geven.

Uit onlangs afgesloten onder-

D E DIERPROEVENCOMMISSIE

Jaap Willems

Als iemand eerst 'n cursus ethiek moet lopen, zegt hij: kies voor mij maar een ander in de commissie

zoek van de VU blijkt echter dat deze commissies niet optimaal functioneren. VU-biologe Maaike van Roosmalen heeft in het kader van haar studie-onderdeel 'Biologie & Samenleving' het functioneren van een vijftal Dierexperimentcommissies bestudeerd. Ze heeft de leden van deze commissies geïnterviewd en enkele vergaderingen bijgewoond.

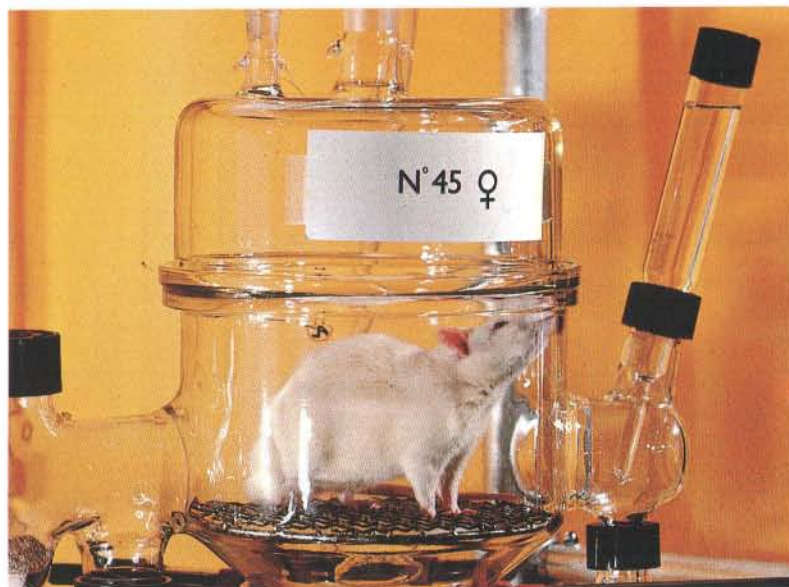
Kritiek

Naast waardering voor de positieve instelling van de meeste commissieleden ten aanzien van het terugdringen van dierproeven, bevat haar verslag een groot aantal kritische kanttekeningen.

De gewenste ethische afweging ten aanzien van de toelaatbaarheid van dierexperimenten bij bepaalde projecten blijkt nauwelijks van de grond te komen. De meeste commissieleden vinden dit erg moeilijk en in sommige gevallen acht men zo'n afweging eenvoudig overbodig. Dat ziet

men met name als een project al is goedgekeurd door de subsidiërende instantie. Slechts in één geval (bij een onderzoeksinstituut op het terrein van de volksgezondheid) heeft men de hulp ingeroepen van een beroeps-ethicus voor het begeleiden van de discussie.

Veel commissieleden zijn volgens één van de geïnterviewden ook niet of nauwelijks bereid om zich op dit terrein te laten bijscholen. Citaat: "Ik denk dat dit soort bijscholing zeker nodig is als je in de commissie zit. Alleen hoe dat praktisch moet? Als iemand eerst een tweeweekse cursus ethiek moet lopen voor hij in de DEC kan, zegt hij: "Kies voor mij maar een ander in die commissie, want ik heb nog wel wat beters te doen." In sommige commissies meent men dat ethische afwegingen niet nodig zijn omdat het onderzoeksproject immers al is goedgekeurd door de instantie die het financiert (bijvoorbeeld de Hartstichting). Dat blijkt een mis-



Een rat tijdens een experiment, waarbij met radioactieve tracers de stofwisseling gemeten wordt.

verstand te zijn. Volgens van Roosmalen besteden dit soort instellingen nauwelijks aandacht aan het gebruik van dieren bij de beoordeling van ingediende projecten.

Techniek

Naast de ethische afweging dient de Dierexperimentcommissie controle uit te oefenen op de technische uitvoering van de proeven. Wordt het experiment wel met zo min mogelijk ongerief voor het dier uitgevoerd? Zijn er geen alternatieven?

Ook op dit terrein lijken de DEC's alles behalve optimaal te functioneren. Men vertrouwt er doorgaans op dat de onderzoeker zijn werk goed doet en dat hij alle alternatieven heeft overwogen. Als een dierproef in de DEC wordt gebracht, gaat men ervan uit dat er geen alternatief mogelijk is. Citaat: "Het staat niet eens op de formulieren, omdat het inherent is en bij iedereen leeft. Het alternatief zit impliciet in de opdracht

die wij ongeschreven aan alle onderzoekers opleggen. Iedereen moet zich verdiepen in de mogelijkheid van alternatieven en bij enige twijfel of de onderzoeker dat gedaan heeft, treden we op."

Het zal dan ook weinig mensen verbazen dat er nauwelijks voorstellen worden afgewezen. Citaat: "Negentig procent van de proeven krijgt een positief advies, omdat bij ons natuurlijk redelijke mensen zitten en omdat het bestaan van deze commissie een stukje preventieve werking heeft." Ander citaat (uit een andere commissie): "Er is nog nooit een proef afgekeurd. De onderzoekers zijn zo gespecialiseerd dat zij het beste weten of er van dat gebied al niet betere modellen beschikbaar zijn."

Wat is dan nog het nut van de DEC?

Volgens VU-biologe Maaïke van Roosmalen is de Dierexperimentcommissie vooral van belang voor het controleren en verfijnen van de technische uitvoering van de experimen-

timenten. Doordat in de commissies bijna altijd onderzoekers en biotechnici/dierverzorgers zitten, kan men veel aandacht besteden aan het verbeteren van de proeven en dat gebeurt ook regelmatig. Het 'verfijnen' van de dierproeven is een van de drie 'vuistregels' voor het dierexperimenteel onderzoek (de andere zijn: vervanging en vermindering).

Een ander positief effect van de DEC is de preventieve werking. Omdat de plannen voor dierproeven gecontroleerd worden, zijn onderzoekers waarschijnlijk zorgvuldiger geworden in het gebruik van proefdieren.

In haar rapport komt VU-biologe van Roosmalen dan ook tot de conclusie dat de discussie binnen de DEC meer technisch van aard is dan ethisch. Die technische verfijning kan men als een positief punt beschouwen. De ethische afweging zal volgens haar in de toekomst mogelijk bij de subsidiegevers moeten plaatsvinden.

Geninactivatie in muizen

Elke onderzoeker in de biologie droomt van het creëren van levende wezens met een specifiek *genotype* (genetische constellatie) om daarna het corresponderende *fenotype* (voorkomen) te kunnen bestuderen.

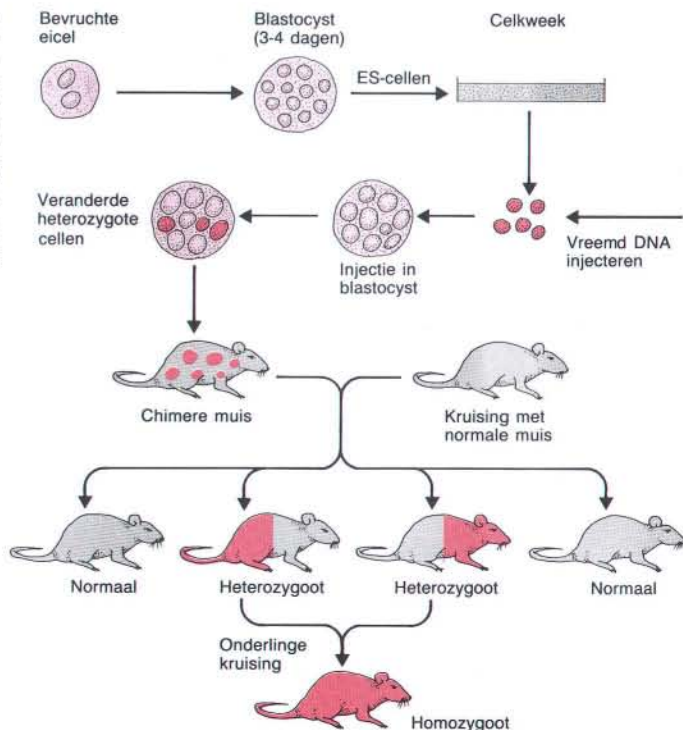
Een veelgebruikte techniek om nieuwe genotypen te maken is de produktie van zogenaamde *transgene* muizen door micro-injectie in bevruchte eicellen van DNA dat codeert voor een gen. Soms bouwt dat ingespoten DNA zich daarna ergens in een chromosoom van de eicel in; de muis die

er uit voortkomt draagt dan in elke cel het stukje vreemde DNA en geeft dat door aan zijn of haar nageslacht. Met andere woorden: het stuk DNA wordt voortaan erfelijk overgedragen alsof het een normaal gen betreft. Deze techniek, ontwikkeld door de Amerikanen Richard Palmiter en Ralph Brinster in het begin van de jaren tachtig, laat toe om de invloed van een toegevoegd gen op het fenotype te bestuderen. Daarna verkreeg men belangrijke informatie over processen en mechanismen *in vivo* (in het levend

organisme) die niet *in vitro*, dit is in gekweekte cellen in een laboratoriumsituatie, mogelijk waren. De technologie is vooral succesrijk gebleken in de studie van complexe fenomenen in het kankeronderzoek, de immunologie en de studie van de regulatie van de genexpressie, terwijl het mogelijk is gebleken om eiwitten van therapeutisch belang te verkrijgen in de melk van transgene muizen (zie *Natuur en Techniek* 1988; 2; pag. 157-158). De eerste transgene muizen zijn al gepatenteerd (zie *Natuur en Techniek* 1988; 6; pag. IV-VI).

Een andere benadering tot de studie van de genfunctie is het *uitschakelen* van een gen in een

ES-cellen worden verkregen van *blastocysten*. Dit zijn zeer jonge embryo's van drie tot vier dagen oud. De cellen kunnen in celkweek worden gebracht, waar ze genetisch worden gemanipuleerd. ES-cellen met de gewenste mutatie worden in een blastocyst geïnjecteerd. Zo worden *chimere* muizen verkregen. Na het kruisen van de *heterozygote* afstammelingen van deze muizen, kunnen er muizen ontstaan die *homozygoot* zijn voor de ingebrachte genmutatie.



muis. Hiervoor is de technologie van de *embryonale stamcellen* (ES-cellen) recent succesvol gebleken. Deze technologie werd een tiental jaren geleden ontwikkeld door Elizabeth Robertson, Martin Evans en Martin Kaufman in Cambridge, Engeland. ES-cellen worden verkregen uit zeer jonge embryo's en kunnen 'eeuwig' in een laboratoriumschaaltje gekweekt worden zonder dat ze hun *pluripotente karakter* verliezen, dit is het vermogen om te differentiëren tot alle bekende celtypen, met inbegrip van geslachtscellen. Nadat enkele van die gekweekte ES-cellen in een jong embryo zijn ingebracht, nemen ze deel aan de embryonale ontwikkeling alsof het eigen cel van dat embryo betreft. Het resultaat is een *chimere* muis, die bestaat uit een mengeling van eigen cellen en afstammelingen van de ingebrachte ES-cellen. Vaak vormen deze laatste ook

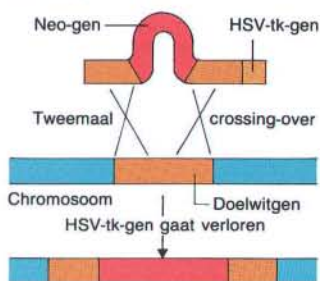
geslachtscellen, zodat sommige van de nakomelingen van de chimere muis afkomstig zijn van de ES-cellen. Het is dus een onrechtstreekse weg om uit pluripotente, ongedifferentieerde cellen in een laboratoriumschaaltje, een heel organisme te kweken.

Het grote voordeel is nu dat ES-cellen veel makkelijker en met grotere precisie genetisch gemanipuleerd kunnen worden dan bevruchte eicellen. Men kan ze rustig genetisch wijzigen en karakteriseren in celcultuur, en nadat het gewenste genotype is gevonden, kunnen ze aangewend worden om snel een groot aantal chimere muizen tot stand te brengen.

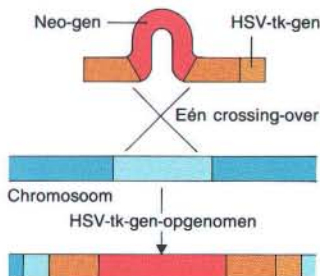
Recent is een doorbraak tot stand gebracht in de inactivatie van genen door de groep van Mario Capecchi aan de University of Utah in Salt Lake City (*Nature*, 1988; 336: 348-352). Het doelwitgen was het *int-2* proto-oncogen. Dit gen is tijdens de embryonale ont-

wikkeling actief in een beperkt aantal weefsels en abnormale activatie van het gen door een retrovirus kan tot borsttumoren leiden. Capecchi is een pionier in de studie van de *homologe recombinatie*: gelijkaardige (homologe) DNA-sequenties kunnen met elkaar stukken uitwisselen. Dit proces gebeurt normaal alleen tijdens de *meiose* (voorbereiding van de geslachtsceldeling) tussen homologe chromosomen en heeft tot doel het vergroten van de genetische diversiteit in de populatie. Doch in experimentele omstandigheden kan dit proces, waarvan de precieze mechanismen nagenoeg onbekend zijn, optreden in eender welk celtype. Een stuk DNA dat ingebracht wordt door technieken van genetische manipulatie, kan recombineren met een homologe stuk DNA in een chromosoom van de gastheercel. Helaas is de verhouding van homologe tot niet-homologe recombinatie (of willekeurige integratie in een chromosoom) zo klein, dat homologe gerecombineerd DNA niet valt op te sporen door analyse van chromosomaal DNA. De groep van Capecchi heeft een truukje bedacht om die verhouding op te drijven. Dat truukje (zie *schema*) bestaat uit het toevoegen van het thimidinekinase-gen van Herpes Simplex Virus-type 1 (*HSV-tk*) aan het stuk homologe DNA dat moet recombineren met het doelwitgen. Bij een geslaagde homologe recombinatie wordt het HSV-tk-gen niet ingebouwd, bij een niet-homologe recombinatie wel. Door selectie op grond van aan- en afwezigheid van het HSV-tk-gen in de cellen, kon het voorkomen van de cellen met homologe recombinatie worden opgevoerd van 1:40 000 tot 1 op 20 – en dit valt binnen het bereik van rechtstreekse DNA-analyse. Capecchi is er zo in geslaagd een muizenlijn te ontwikkelen waarin het *int-2*-proto-oncogen is vervangen door een homologe variant die geen borsttumoren meer veroorzaakt.

Homologe recombinatie



Niet-homologe recombinatie



Het Positieve en Negatieve Selectieschema (PNS). Het aangeboden Neo-gen codeert voor een enzym dat de cel resistent maakt voor het antibioticum neomycine en het inactieveert het doelwitgen door het enzymen er midden in te plaatsen. Het HSV-tk-gen maakt de cel gevoelig voor het antibioticum ganciclovir. Bij willekeurige integratie in een chromosoom is de cel neomycine-resistent en ganciclovir-gevoelig. Bij correcte homologe recombinatie evenwel, gaat het HSV-tk-gen verloren, wordt de cel neomycine-resistent maar blijft ze ganciclovir-resistent. Toediening van neomycine aan een celweek is de positieve selectiestap, waarmee alle ES-cellen geëlimineerd worden die het aangeboden DNA niet stabiel hebben opgenomen. De overgrote meerderheid van cellen verdwijnt daarbij. Ganciclovir is de negatieve selectiestap: een normale cel wordt niet gedood door deze substantie, alleen de cellen die ook het HSV-tk hebben opgenomen gaan hieraan ten gronde. Een correcte homologe recombinatie is zo zeldzaam dat ze ten hoogste bij één kopie van het doelwitgen optreedt. Na inbrengen van de ES-cellen in muizen is onderling kruisen van de muizen nodig om homozygote nakomelingen te krijgen.

Een alternatieve benadering is ontwikkeld door de groep van Peter Gruss in Göttingen. Hij slaagde er in 1988 in om een gen te inactiveren door micro-injectie van DNA in ES-cellen, gevolgd door screening met behulp van de zeer gevoelige Polymerase Chain Reaction (PCR) (zie *Natuur en Techniek* 1988: 10; pag. 822). De frequentie veranderde cellen ten opzichte van ongewijzigde cellen is 1 op 150.

Deze resultaten hebben heel wat enthousiasme losgemaakt bij tal van groepen, die maar wat graag 'hun' gen zouden willen inactiveren om na te gaan wat de uitwerking is op het organisme. Deze doorbraak biedt ook de mogelijkheid om muizemodellen te genereren voor *recessieve* erfelijke ziekten van de mens, tenminste indien het ziektegen reeds geïsoleerd is. De meeste erfelijke aandoeningen worden veroorzaakt door afwezigheid van een genfunctie en zijn dus recessief – beide kopieën van het gen moeten defect zijn om aanleiding te geven tot ziekte.

Weer lijkt een nieuwe etappe in de biologie begonnen.

Dr Peter Mombaerts
MIT, Cambridge, Mass., USA

Rectificatie CCD (1/89)

In het artikel over CCD's is in het bijschrift van afbeelding 12 op pagina 74 beweerd dat de daar afgebeelde CCD-chip 40 cm lang zou zijn. Dat is momenteel nog onmogelijk, alleen al omdat de diameter van siliciumschijfjes tot ongeveer 20 cm beperkt is. De afgebeelde chip meet 1,5 cm bij 1,2 cm en wordt gebruikt in de opname-eenheid van een radiografietoestel.

Chip in vuur en vlam

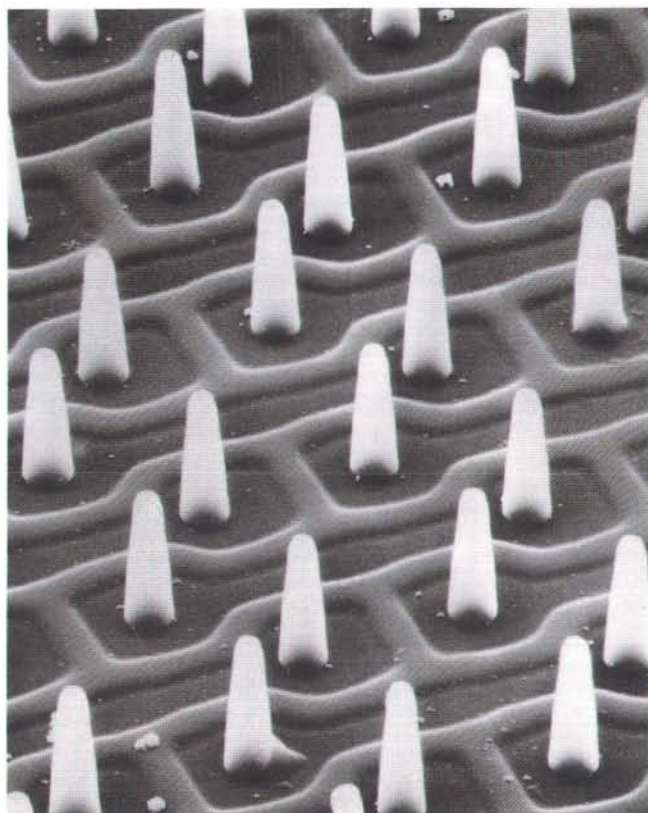
Het lijken wel dansende vlammetjes op de chip op deze foto. Niets is echter minder waar. In werkelijkheid gaat het om minuscule kleine staafjes materiaal en om een idee te geven van de werkelijke grootte van de 'vlammetjes': 2000 van die staafjes hebben de hoogte van één echte kaarsvlam. Siemens past de techniek met deze staafjes voor het eerst toe bij de vervaardiging van vier-megabytechips.

Om steeds meer elektrische schakelingen op een steeds kleiner oppervlak te kunnen krijgen, bouwt men de nieuwste generaties chips in de diepte of in de hoogte. Deze technologie is zeer goed te vergelijken met hoogbouw in moderne

steden. Siemens heeft, om vier miljoen schakelingen op een oppervlak van 91 mm² te krijgen, gekozen voor de zogenaamde greppeltechniek. Hierbij wordt het oppervlak vergroot door het maken van greppels in het silicium. De foto toont dan ook de onderzijde van een vier-megabyte-chip.

Op het moment dat deze foto werd genomen, heeft de chip al de helft van de in totaal 400 chemische en fysische behandelingen ondergaan. De 'vlammetjes' die op deze foto speciaal zichtbaar zijn gemaakt, blijven normaal gesproken in het silicium verborgen.

(Persbericht Siemens)



OPGAVEN & PRIJSVRAAG

Vragen?

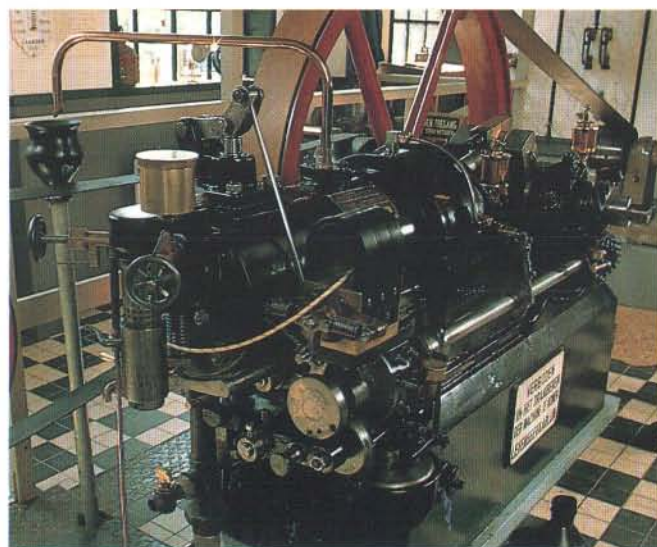
Het artikel over stroomopwekking op pag. 220-230 is deze maand onderwerp van de vragen die bedoeld zijn om de bruikbaarheid van Natuur & Techniek in het onderwijs te verhogen. De vragen zijn opgesteld door drs. A. van der Valk, vakdidacticus natuurkunde aan de Rijksuniversiteit Utrecht.

Veel elektriciteitscentrales kunnen zowel op aardgas als op stookolie worden gestookt. In deze opgave moet worden berekend hoe groot de rendementen daarbij zijn. De volgende gegevens zijn van belang: het vermogen van een eenheid is 600 MW; daarbij wordt $140 \text{ ton} \cdot \text{uur}^{-1}$ stookolie of $170\,000 \text{ m}^3 \cdot \text{uur}^{-1}$ aardgas verbruikt.

Uit het BINAS-tabellenboek: de dichtheid van stookolie is $0,95 \cdot 10^3 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$; de verbrandingswarmte van stookolie is $40 \cdot 10^9 \text{ J} \cdot \text{m}^{-3}$, die van aardgas $32 \cdot 10^6 \text{ J} \cdot \text{m}^{-3}$, onder druk en temperatuur van levering.

- a1. Bereken hoeveel m^3 aardgas per seconde wordt verstoekt.
- a2. Bereken hoeveel m^3 stookolie per seconde wordt verstoekt.
- b1. Bereken het warmtevermogen dat wordt geproduceerd bij het stoken op aardgas.
- b2. Bereken dat ook bij stoken op stookolie.
- c1. Bereken het rendement van de centrale bij het stoken op aardgas.
- c2. Doe hetzelfde voor het stoken op stookolie.
- d. Geef aan waarom het rendement bij stoken op stookolie lager is dan bij stoken op aardgas.

De Nederlandse normen voor thermische vervuiling bepalen dat rivierwater niet meer dan 3°C mag worden opgewarmd door een elektriciteitscentrale en dat het koelwater in de centrale niet warmer dan 30°C mag worden. De Clauscentrale in Maasbracht bestaat uit twee eenheden die beide 25 m^3 koelwater per seconde



nodig hebben als zij 600 MW elektrische energie produceren met een rendement van 40%.

Deze opgave gaat over de vraag of aan milieunormen is voldaan als beide eenheden van de centrale 600 MW leveren en de temperatuur van het Maaswater op een zomerse dag 20°C is.

- a. Bereken het vermogen dat een eenheid dan aan afvalwarmte moet lozen.
- b. Bereken hoeveel het koelwater in de centrale in temperatuur zal stijgen.
- c. Ga na of aan de norm van 30°C is voldaan.
- d. Bereken hoeveel water er minstens door de Maas moet stromen om dit koelwater in de Maas te mogen lozen.

De generatoren van de Clauscentrale wekken een schijnbaar vermogen op van 690 MVA. Dit is het vermogen berekend zonder rekening te houden met het faseverschil φ tussen spanning en stroom. Het echte vermogen, waarbij wel met dit faseverschil is gerekend, is dan 650 MW. Dit vermogen wordt opgewekt bij 21

kV. Met behulp van een transformator wordt de spanning verhoogd tot 380 kV en afgegeven aan het landelijk koppelnet.

- a. Bereken $\cos \varphi$.
- b. Bereken de grootte van de stroom in de generatoren.
- c. Bereken de grootte van de stroom in de secundaire spoel van de hoogspanningstransformator.

Rectificatie aspirine (2/89)

Moerasspirea bevat wel enkele varianten van salicylzuur en werd ook terecht in de volksgeneeskunde toegepast tegen reuma, jicht en menstruatiepijnen, maar acetylsalicylzuur zit er niet in. Dat werd beweerd op pag. 144 en in bijschrift 4 op pag. 147 van het februari-nummer van Natuur & Techniek. Acetylsalicylzuur is de synthetische actieve stof in aspirine en komt in de natuur nauwelijks voor.

OPGAVEN & PRIJSVRAAG

Prijsvraag

Oplossing januari-nummer

Men meet tegenwoordig de afstand tussen aarde en maan door de tijd te registreren die een laserpuls erover doet om de afstand aarde-maan en weer terug af te leggen. De vraag was welke correctie moet worden aangebracht omdat de lichtpuls korte tijd door de atmosfeer reist. Daarbij was gegeven dat de brekingsindex van de lucht afhangt van de dichtheid ρ volgens $n = 1 + 0,00021 \cdot \rho$.

De enkele inzenders die schreven dat geen correctie nodig is als de lichtpuls maar loodrecht van het aardoppervlak wordt uitgestuurd dingen helaas niet mee naar de prijzen. Weliswaar buigt de puls niet af, maar het verband tussen brekingsindex en lichtsnelheid blijft natuurlijk gewoon bestaan. Er hoeft aan de andere kant niet met brekingshoeken te worden gewerkt, want we willen uiteraard de kortste afstand tussen aarde en maan weten en we wachten dus tot ze recht boven ons, in het zenit staat.

Een korte oplossing verloopt als volgt. Stel de onbekende afstand aarde-maan is L en de dikte van de dampkring is h_0 . De tijd die verloopt tussen het afvuren en ontvangen van de puls is t en de lichtsnelheid c . Dan geldt voor de optische weglengte, de afgelegde weg:

$$c \cdot t = 2 \times [(L - h_0) + \int_0^{h_0} n \cdot dh]$$

$$= 2 \times [L + \int_0^{h_0} (n - 1) \cdot dh]$$

$$\text{Daarin is: } \int_0^{h_0} (n - 1) \cdot dh =$$

$$0,00021 \times \int_0^{h_0} \rho \cdot dh$$

Met de relatie tussen luchtdruk, zwaartekrachtconstante en hoog-

te $p = \int_0^{\rho g} dh$ combineert dat

$$\text{tot: } 0,00021 \times \frac{p}{g} \approx 0,00021 \times \frac{10^5}{10} \approx 2,1 \text{ m.}$$

$$\text{Dus: } c \cdot t = 2L + 2 \times 2,1 =$$

$$2L + 4,2 \rightarrow L = \frac{c \cdot t}{2} - 2,1 \text{ m.}$$

De correctie is dus 2,1 m.

De lootprijs gaat deze maand naar Martijn Wubs uit Hoogeveen. Bovenaan de ladder verscheen Peter Vanroose uit Kessel-Lo met 63 punten.

De nieuwe opgave

Deze wiskundeopgave is afkomstig van de organisatie van de Nederlandse Wiskunde Olympiade.

De rij getallen
1 3 3 5 6 7 7 9 9 10
heeft een merkwaardige eigenschap.

10 is het aantal getallen uit de rij dat ≥ 1 is
9 het aantal dat ≥ 2 is
8 het aantal dat ≥ 3 is
7 het aantal dat ≥ 4 is
.....
1 het aantal dat ≥ 10 is.

Zo'n rij noemen we een wonderrij. Hoeveel wonderrijen met 14 termen zijn er?

Onder goede inzenders wordt als lootprijs een boek uit de Wetenschappelijke Bibliotheek van Natuur & Techniek verloot. Iedere goede inzender krijgt 6 punten bijgeschreven in de laddercompetitie.

Om mee te dingen naar de prijzen moet uw inzending uiterlijk 15 april op de redactie zijn. Adres: Natuur en Techniek
Prijsvraag
Postbus 415
6200 AK Maastricht

NATUUR EN TECHNIEK verschijnt maandelijks, uitgegeven door de Centrale Uitgeverij en Adviesbureau B.V. te Maastricht.

Redactie en administratie zijn te bereiken op:

Voor Nederland:
Postbus 415, 6200 AK Maastricht.
Telefoon: 043-254044*.

Voor België:
Tervurenlaan 32, 1040-Brussel.
Telefoon: 00-3143254044.

Bezoekadres:
Stokstraat 24, Maastricht.
Advertenties:
R. Bodden-Welsch:
tel. 043-254044.

De Centrale Uitgeverij is ook uitgever van de CAHIERS BIO-WETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ. Abonnees op Natuur en Techniek en studenten kunnen zich abonneren op deze cahiers (4 x per jaar) voor de gereduceerde prijs van f 25,- of 485 F.

Abonnementsprijs (12 nummers per jaar, incl. porto):

Voor Nederland, resp. België:
f 105,- of 2060 F.

Prijs voor studenten: f 80,- of 1565 F.

Overige landen: + f 35,- extra porto (zeepost) of + f 45,- tot f 120,- (luchtpost).

Losse nummers: f 10,00 of 200 F (excl. verzendkosten).

Abonnementen op NATUUR EN TECHNIEK kunnen ingaan per 1 januari of per 1 juli, (eventueel met terugwerkende kracht) doch worden dan afgesloten tot het einde van het lopende abonnementsjaar.

Zonder schriftelijke opzegging vóór het einde van elk kalenderjaar, wordt een abonnement automatisch verlengd voor de volgende jaargang. TUSSENTIJDEN kunnen geen abonnementen worden geannuleerd.

Postrekeningen:

Voor Nederland: nr. 1062000 t.n.v. Natuur en Techniek te Maastricht.
Voor België: nr. 000-0157074-31 t.n.v. Natuur en Techniek te Brussel.

Bankrelaties:

Voor Nederland: AMRO-Bank N.V. te Heerlen, nr. 44.82.00.015.
Voor België: Kredietbank Brussel, nr. 437.6140651-07.

VOLGENDE MAAND IN NATUUR EN TECHNIEK

Quasars

Prof dr R. Staubert,
dr V. Icke

Quasars zijn sterrenstelsels die miljoenen lichtjaren ver staan en zich met extreem hoge snelheid van ons af bewegen. Ondanks de grote afstand zijn ze voor astronomen als heldere sterren zichtbaar. Dat is het gevolg van een aantal extreme natuurkundige verschijnselen.



Tulpebollen

Dr W.J. de Munk

Het hele jaar door zijn tulpen te koop, terwijl tulpen in de tuin alleen in het voorjaar staan te pronken. Hetzelfde geldt voor hyacinten, narcissen en andere

bolplanten. Door de afwisseling van groei- en rustperiodes van de plant kunstmatig te veranderen, kan echter bloeispreiding worden bereikt.



Geheugensporen

Drs C.M.A. Pennartz,
prof dr F.H. Lopes da

Wat verandert er in ons zenuwstelsel wanneer we iets leren? Worden ervaringen vastgelegd in bepaalde moleculen of in afzonderlijke zenuwcellen? De laatste

Silva en prof dr W.H. Gispen

jaren zijn de neuronale netwerken in de belangstelling gekomen: de structuren die ontstaan door de vele contacten van zenuwcellen onderling.

Ontstekingen

Prof dr A. Billiau

Na een schram, snee of insectenbeet kleurt uw huid snel rood en zwelt. Het omliggende weefsel wordt warm en u voelt vaak pijn. Het is het begin van een ontsteking. Witte bloedcellen spelen een belangrijke rol bij de bestrijding van ontstekingen. Hun werking berust op de afscheiding van zogenaamde cytokinen.



Irreversibele thermodynamica

Prof dr A. Schuijff

De evolutie van biologische systemen vindt plaats in een wereld waarin de tijd onomkeerbaar is. In natuurkundige wetten is de tijd echter omkeerbaar. De irreversibele ther-

modynamica probeert deze tegenstrijdigheden bij elkaar te brengen. De Belgische Nobelprijswinnaar Prigogine is de geestelijke vader van de verevenwichttheorieën.

Eiffeltoren

Prof ir J. Oosterhoff

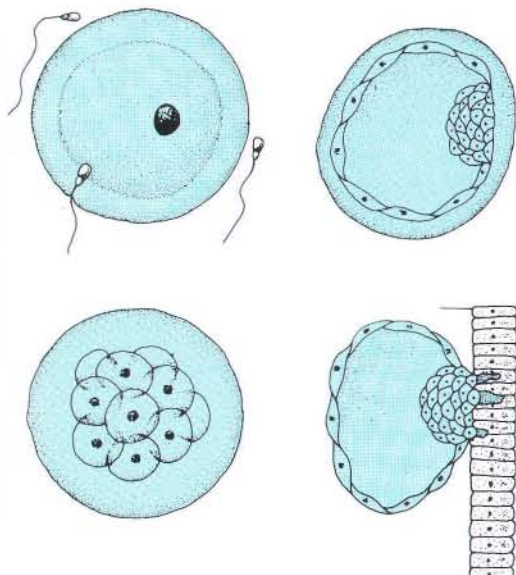
Dit jaar bestaat de Eiffeltoren in Parijs honderd jaar. Met de voltooiing werd een oude droom van veel ingenieurs gerealiseerd: de constructie van een toren van meer dan 1000 voet. Hoe is de karakteristieke vorm van de toren tot stand gekomen en hoe hoog moeten we de toren als bouwkundige prestatie inschatten?



DNA - diagnostiek

Onze erfelijke eigenschappen liggen vast in genen, die uit DNA bestaan. Door veranderingen in het DNA kunnen genen defect raken. In het onderzoek naar erfelijke ziekten en kanker probeert men defecte genen op te sporen. Daarnaast is men bezig om verwekkers van infectieziekten via hun DNA te identificeren. Met DNA-diagnostiek krijgt men voorkennis over het mogelijk optreden van erfelijke ziekten en afwijkingen. De vraag is hoe mensen met die kennis omgaan. Wil iemand weten welke kans op een bepaalde ziekte hij of zij loopt, ook als er nog geen behandeling mogelijk is? Mogen anderen die kennis gebruiken?

**Zojuist
verschenen**



INHOUD

Voorwoord

H.M. Dupuis

Wat is DNA?

A.M. Kroon

Voorbeelden van DNA- diagnostiek:

Erfelijke ziekten

G.J.B. van Ommen &

P.L. Pearson

Kanker

P. Borst e.a.

Infectieziekten

J. van der Noordaa e.a.

Psychologische aspecten

P.G. Frets & M. Vegter-v.d. Vlis

Maatschappelijke aspecten

J.K.M. Gevers

CAHIERS BIOWETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ

Voor abonnees op de Cahiers Biowetenschappen en Maatschappij is dit nummer 2 van de 13e jaargang.

Abonnementsprijs (4 cahiers per jaar) f 25,00 of 485 F. Losse nummers f 7,50 of 145 F (excl. verzendkosten).

Verkrijgbaar bij: Natuur en Techniek – Informatiecentrum – Op de Thermen – Postbus 415 – 6200 AK Maastricht – Tel. 043-254044. Vanuit België: 00-31-43254044.